Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Lehrstuhl II: Professor Dr. R. Jacob

Einfluß eines mehrwöchigen Schwimmtrainings auf das Mechanogramm des Rattenventrikelmyokards

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Goltz
aus Zabienice Krs. Lodz/Polen

1974

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Lehrstuhl II: Professor Dr. R. Jacob

Einfluß eines mehrwöchigen Schwimmtrainings auf das Mechanogramm des Rattenventrikelmyokards

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Goltz
aus Zabienice Krs. Lodz/Polen

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. Schlote

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Jacob

Korreferent: Prof. Dr. J. Apitz

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODEN	5
	2.1. Versuchstiere	
	2.2. Schwimmtraining	
	2.3. Muskelpräparation	
	2.4. Versuchsapparatur	6
	2.5. Versuchsablauf und Auswertung	8
	2.5.1. Untersuchung der Kraft-Frequenz-Beziehung	9
	2.5.2. Bestimmung der Kontraktilitätsindizes	11
	2.5.3. Berechnung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung in der isometrischen Phase	12
	2.5.4. Ermittlung der Hypoxietoleranz	
	2.5.5. Statistische Auswertung	14
3.	ERGEBNISSE	15
	3.1. Herz- und Körpergewichte	
	3.2. Trabekelpräparate	16
	3.3. Querschnitt der Präparate. Einfluß auf entwickelte Kraft und Kraftanstiegsgeschwindigkeit	18
	3.4. Veränderungen des Mechanogramms unter dem Einfluß des Schwimmtrainings	21
	3.4.1. Einfluß des Schwimmtrainings auf die Kontraktionskraft des Rattenmyokards in Abhängigkeit von der Vordehnung	
	3.4.2. Trainingsbedingte Veränderungen des Mechanogramms bei l_{max}	23
	3.4.3. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung	25
	3.4.4. Kontraktilitätsindizes	26
	3.4.5. Formaler Ablauf des isometrischen Mechanogramms	29

3.5. Veränderungen des Mechanogramms unter Hypoxie 32
3.6. Hypoxietoleranz 34
3.7. Kraft-Frequenz-Beziehung 35

4. DISKUSSION 36
4.1. Methodenkritik
4.1.1. Erzeugung einer Volumenhypertrophie
4.1.2. Standardisierung der Präparate 37
4.1.3. Problematik einer Bewertung der myokardialen Leistungsfähigkeit 39
4.2. Trainingsbedingte Veränderungen 40
4.3. Schlußfolgerungen 51

5. ZUSAMMENFASSUNG 53

6. LITERATURVERZEICHNIS 55

1. EINLEITUNG

Von den unterschiedlichen Formen der Herzinsuffizienz, denen der Arzt in der Klinik gegenübersteht, ist die Herzmuskelinsuffizienz in fortgeschrittenen Stadien einer Myokardhypertrophie die weitaus häufigste. Die Ursache einer solchen Insuffizienz war daher in den letzten Jahrzehnten Gegenstand intensiver klinischer und experimenteller Forschung, ohne daß bisher eine einheitliche Vorstellung erarbeitet werden konnte (EPPINGER 1931, BING 1961, FLECKENSTEIN 1967).

Eine Einordnung entsprechender morphologischer und biochemischer Befunde setzt die genaue Kenntnis der muskelmechanischen Veränderungen des hypertrophierten Myokards voraus. Aber auch die Frage, inwieweit durch Hypertrophie eine Änderung der kontraktilen Qualitäten des Myokards eintritt, wird in der Literatur nicht einheitlich beantwortet. Die Gründe für die unterschiedlichen Befunde bzw. Schlußfolgerungen der verschiedenen Untersucher sind einerseits aus dem differenten experimentellen Vorgehen (Druck- oder Volumenhypertrophie; Messungen am Ganzherzen in situ oder am isolierten Herzen und am Streifenpräparat in vitro), andererseits durch abweichende Bewertungsmaßstäbe und Bezugsgrößen (Absolutwerte, Bezug auf die Gewichtseinheit, Faserquerschnitt) erklärbar.

So ist unterhalb des kritischen Herzgewichtes (LINZBACH 1948) die Arbeitskapazität des hypertrophierten Ventrikels als Gesamtheit ohne Zweifel erhöht. Dafür spricht die erhöhte Leistungsbreite großer Herzen bei Hochleistungssportlern (GEBHARDT und REINDELL 1964). Ebenso fand BEZNAK (1958) an Ratten mit Herzhypertrophie nach abdomineller Aortenstenose eine gegenüber Kontrolltieren ohne Herzhypertrophie erhöhte Steigerungsfähigkeit des Herzminutenvolumens unter Infusionen als Ausdruck einer verbesserten Pumpenfunktion des hypertrophierten Myokards.

Pro Gewichtseinheit dagegen beobachteten BRETSCHNEIDER et al. (1952) keine Unterschiede von Leistung und Wirkungsgrad am Herz-Lungen-Präparat von Kaninchen mit und ohne Herzhypertrophie. Gleichfalls auf die Gewichtseinheit bezogen fanden MEERSON und PSCHENNIKOVA (1965) andererseits eine Herabsetzung des isometrischen Spitzendrucks bei gesteigerter absoluter Druckentwicklung.

Am übersichtlichsten bezüglich einer Beurteilung der Kontraktilität der Einzelfaser sind Messungen am linearen Präparat in vitro. Auch hier kommen die verschiedenen Untersucher nicht zu übereinstimmenden Ergebnissen.

KERR et al. (1961) ermittelten eine Steigerung der isometrischen Kraft pro Einheit Trockengewicht des hypertrophierten Rattenpapillarmuskels nach Aortenstenose. Ebenso fanden WHITEHORN et al. (1956) am gleichen Präparat bei Ratten nach Schwimmtraining einen Anstieg der entwickelten Spannung bei sonst unveränderten passiven Längen-Spannungs-Beziehungen.

Gleichfalls unveränderte passive Längen-Spannungs-Beziehungen, dagegen eine unveränderte aktive Spannungsentwicklung pro Einheit Feuchtgewicht des hypertrophierten Rattenpapillarmuskels fanden GRIMM et al. (1963) bei Ratten mit Herzhypertrophie sowohl nach Lauftraining als auch nach experimenteller Aortenstenose.

Eine Minderung der Kontraktilität (Verlagerung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung) am hypertrophierten Katzenpapillarmuskel nach Pulmonalstenose wurde übereinstimmend von SPANN et al. (1967) und von KAUFMANN et al. (1971) berichtet, ebenso von BING et al. (1971) am Rattentrabekel nach Aortenstenose.

Während es sich bei den letztgenannten Untersuchungen um fortgeschrittene Stadien einer Druckhypertrophie handelte, errechneten KRAYENBÜHL et al. (1968) auch bereits bei leichteren Graden von Druckhypertrophie eine Linksverlagerung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung.

Es erschien uns daher die Frage berechtigt, ob jede Hypertrophie, auch eine nur geringe Zunahme des Faserdurchmessers bzw. der Wanddicke, zu einer Einschränkung des kontraktilen Elementarprozesses führt, zumal die zuletzt angeführten Befunde bezüglich der Leistungsfähigkeit des hypertrophierten Myokards mit denen früherer Untersucher (KERR et al. 1961, WHITEHORN et al. 1956) nicht übereinstimmen.

Da die Untersuchungen anderer Autoren sich vorwiegend auf druckbedingte Herzhypertrophien beziehen, wurde von uns eine milde Form der Volumenhypertrophie gewählt, die für die Beantwortung dieser Frage besonders geeignet erschien. Dabei interessierte speziell, in welche Richtung sich die mechanischen Größen des Rattenventrikelmyokards unter den Bedingungen einer durch mehrwöchiges Schwimmtraining erzeugten leichten Gewichtszunahme des Herzens verändern.

Die Beantwortung dieser Frage gerade am Beispiel der Trainingshypertrophie als einer "milden Variante" der Herzhypertrophie ist besonders für die Beurteilung des Sportherzens relevant, aber auch von prinzipiellem Interesse und könnte vielleicht einen Beitrag zur Klärung der Beziehung zwischen Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz liefern.

Um Anhaltspunkte für Veränderungen der maximalen Belastbarkeit und des anaeroben Stoffwechsels zu erhalten, untersuchten wir das Verhalten des Myokards bei trainierten Tieren unter Frequenzänderung und Hypoxie im Vergleich zu Kontrolltieren.

Wie schon aus der angeführten Literatur deutlich wurde, stellt gegenwärtig noch die Erfassung der myokardialen Leistungsfähigkeit ein unzureichend gelöstes Problem dar, das im Rahmen dieser Untersuchungen gleichfalls Berücksichtigung fand.

Wegen der Einfachheit ihrer Bestimmung werden zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Myokards besonders in der Klinik oft die erstmals von SIEGEL und SONNENBLICK (1963),

VERAGUT und KRAYENBÜHL (1965), MASON und Mitarbeiter (1967) vorgeschlagenen Indizes herangezogen, welche die maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit des isometrischen Mechanogramms mit dem systolischen Kraft- (bzw. Druck-) Zeitintegral oder der Momentankraft (dem Druck) am Wendepunkt bzw. am Gipfel in Beziehung setzten. Von ähnlicher Bedeutung sind Indizes, wie die Zeit vom Kontraktionsbeginn bis zum Wendepunkt des Kraft- bzw. Druckanstiegs.

Uns interessierte in diesem Zusammenhang, inwieweit die in der Literatur vorgeschlagenen sogenannten "Kontraktilitätsindizes" geeignet sind, etwas über die tatsächliche Leistungsfähigkeit des Myokards speziell unter diesen Bedingungen auszusagen.

2. METHODEN

2.1. Versuchstiere

Die vorliegenden Untersuchungen erfolgten an 60 männlichen Sprague-Dawley Ratten. Die Tiere, die anfangs 100± 20 Gramm wogen, wurden in zwei Kollektive zu je 30 Ratten aufgeteilt und bei Tageslicht in Drahtkäfigen gehalten. Sie erhielten unbeschränkt Altromin-Standardfutter und Wasser.

Ein Kollektiv diente zur Kontrolle, das andere wurde einem täglichen Schwimmtraining unterworfen.

2.2. Schwimmtraining

Die Ratten schwammen in einem Becken in unbewegtem Wasser bei einer Temperatur von 36 - 38 Grad Celsius an sechs Tagen wöchentlich. Die Fläche des Wasserspiegels im Becken betrug 0,57 m^2, die Tiefe des Wassers 0,4 m. Bei diesen Ausmaßen war während des Schwimmens eine genügende Interaktion zwischen den Tieren gewährleistet und ein ökonomisches Schwimmen nicht möglich.

Die anfängliche Schwimmzeit von 10 Minuten pro Tag an sechs Tagen in der Woche wurde langsam auf maximal 2 Stunden gesteigert. Bei Aufnahme der Untersuchungen hatten die Tiere ein Trainingspensum von 50 Stunden in 61 Tagen bewältigt. Bei Abschluß der Versuchsreihe betrug die Gesamttrainingsleistung 226 Stunden in 149 Tagen.

2.3. Muskelpräparation

Die Untersuchungen an jeweils einer Kontroll- und einer schwimmtrainierten Ratte wurden am selben Tag durchgeführt. Bei den trainierten Ratten erfolgte das letzte Schwimmtraining mindestens 12 Stunden vor dem Versuch. Dadurch sollten mögliche Unterschiede durch Einflüsse des Alters und des Wachstums, sowie die Auswirkungen einer akuten Belastung vermieden werden.

Die Tiere wurden gewogen und anschließend durch intraperitoneale Applikation mit Urethan betäubt (1,25 g/kg in 25%-iger Lösung). Nach Eröffnung des Thorax wurde das Herz von seinen Gefäßen abgetrennt und in eine auf Zimmertemperatur erwärmte und mit Carbogen durchperlte Tyrodelösung getaucht, in der es sich durch Eigenkontraktionen entbluten konnte.

Die Muskelpräparation selbst erfolgte in einer mit Kork ausgelegten Präparierschale in Tyrodelösung unter ständiger Durchperlung mit Carbogen. Von den meist zwei an der Hinterwand des linken Ventrikels liegenden Trabekeln wurde der am besten geeignete ausgewählt und nach der von ULLRICK et al. (1956) geschilderten Methode freipräpariert. Anschließend wurde das Präparat mit dünnem Seidenfaden an seinen Enden eingebunden, an zwei leichten Haken fixiert und dann in eine aufklappbare Muskelkammer eingebracht. In Vorversuchen ließ sich zeigen, daß durch diese Art der Präparataufhängung eine optimale Kraftübertragung am ehesten zu erreichen war.

2.4. Versuchsapparatur

Einen Überblick über die verwandte Versuchsapparatur zur Registrierung der isometrischen Kontraktion vermittelt das Blockschaltbild in Abbildung 1.

Der Trabekel war senkrecht zwischen zwei Haken in der Muskelkammer eingespannt. Der untere Haken war starr mit der Kammer verbunden, der obere endete direkt an einem induktiven Kraftaufnehmer, welcher über einen Mikromanipulator in vertikaler Richtung verstellbar war. Damit konnte die gewünschte Muskellänge bzw. die Vorbelastung exakt eingestellt werden.

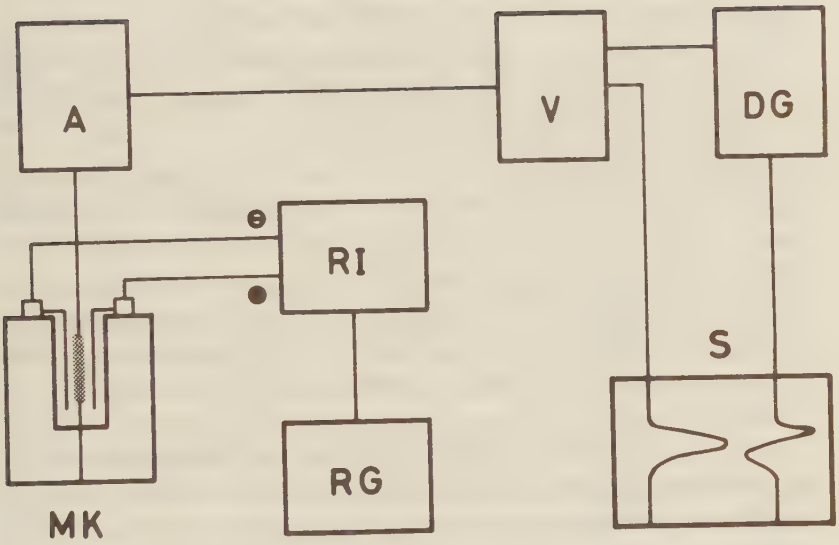


Abbildung 1

Blockschaltbild der Versuchsapparatur:

MK Muskelkammer mit Muskel und Reizelektroden. A Induktiver Kraftaufnehmer. V Trägerfrequenzmeßverstärker (HOTTINGER KWS/ II-5). DG Differenzierglied. S Registriergerät (SCHWARZER PEE 4) zur Aufzeichnung des isometrischen Mechanogramms und des 1. Differentialquotienten. RG Reizgerät (TÖNNIES). RI Reizisoliereinheit.

Das Muskelbad mit einer Fassungskraft von 2,0 ml wurde über einen vorgeschalteten und an einen Thermostat angeschlossenen Wärmetauscher von Tyrodelösung folgender Zusammensetzung perfundiert (mMol/l): NaCl 130,0; KCl 4,0; $CaCl_2$ 2,2; $NaHCO_3$ 20,0; NaH_2PO_4 0,8; Glukose 10,6; Saccharose 13,2.

Bei einem Querschnitt der Muskelkammer von 0,5 cm^2 und einer Stromstärke von 15 ml pro Minute, ergab sich am Präparat eine Strömungsgeschwindigkeit von 0,5 cm/sec.

In einem Vorratsgefäß wurde die Tyrodelösung ständig mit Carbogen (95% O_2, 5% CO_2) durchperlt. Der pH-Wert der Lösung betrug 7,4, die Temperatur in der Kammer 32 Grad Celsius.

Das vertikal eingespannte Präparat befand sich zwischen zwei parallel verlaufenden, 15 mm langen und 1,5 mm breiten Elektroden aus Platin, die einen gegenseitigen Abstand von 4,0 mm hatten. Die Reizung erfolgte über einen Reizisolierer (TÖNNIES, Type D) mit Rechteckimpulsen von 2,5 msec. Dauer bei 1,5-facher Schwellenintensität. Außer bei Ermittlung der Kraft-Frequenzbeziehung und der Hypoxietoleranz betrug die Impulsfrequenz 0,1 Hz.

Das isometrische Mechanogramm wurde über einen induktiven Kraftaufnehmer und einen Trägerfrequenz-Meßverstärker (HOTTINGER KWS/II-5) auf einem 2-Kanalschreiber (SCHWARZER, Type PEE 4) registriert. Simultan mit dem Mechanogramm wurde über ein Differenzierglied die 1. Ableitung aufgezeichnet. Der Aufnehmer war mit Rückstellfedern hoher Elastizität ausgestattet, um exakte isometrische Kraftmessungen zu gewährleisten. Einer Last von 1 Pond entsprach eine Auslenkung des Spulenkernes von 0,8 µ.

2.5. Versuchsablauf und Auswertung

Der Muskel wurde zunächst vorsichtig mittels des Mikromanipulators gedehnt, bis am Meßinstrument bei empfindlicher Einstellung gerade ein Ausschlag abgelesen werden konnte.

Die bei dieser "Vordehnung" gemessene Länge wurde l_o genannt. Die Länge l_{max} ergab sich am Optimum der entwickelten Kraft.

l_o und l_{max}, sowie der Durchmesser bei l_{max} (D_{lmax}) wurden mit einem Stereomikroskop (ZEISS) bei 10-facher Vergrößerung mittels Okularmikrometer bestimmt. Der Querschnitt der Präparate bei l_{max} wurde sowohl über den Durchmesser berechnet ($Q_{lmax} = \pi r^2$), als auch über das Präparatgewicht (G) ($Q_{lmax} = \frac{G}{l_{max}}$) unter der Voraussetzung einer Zylinderform der Präparate und eines spezifischen Gewichts des Muskelgewebes von 1,0.

Zur Einstellung stabiler Stoffwechselverhältnisse wurde das Präparat während einer Dauer von 1 - 1 1/2 Stunden bei der Länge l_o und einer Schlagfrequenz von 0,1 Hz belassen, ehe mit den Untersuchungen begonnen wurde.

2.5.1. Untersuchung der Kraft-Frequenz-Beziehung

Es sollte das Verhalten der mechanischen Größen ((Kraftanstiegsgeschwindigkeit (dK/dt_{max}) und entwickelte Kraft (K_G)) bei Frequenzsteigerung untersucht werden.

Dazu wurde eine relativ niedrige Vordehnung (20% von l_o) gewählt, um auch bei höheren Frequenzen eine möglichst ausreichende Sauerstoffversorgung sicherzustellen.

Der Frequenzwechsel wurde immer von der Grundfrequenz von 0,1 Hz aus durch schnelles Umschalten vorgenommen. Die Originalregistrierungen A, B und C in Abbildung 2 zeigen den Wechsel jeweils von 0,1 Hz auf 1,0, 3,0 und 5,0 Hz. Bei 1,0 Hz ergab sich für die Amplituden des 1. Differentialquotienten (dK/dt_{max}) und der Gipfelkraft (K_G) das niedrigste Niveau (A). Es wurde nach einer nur wenige Schläge dauernden Übergangsphase erreicht und blieb auch bei längerer Reizung weitgehend konstant. Ein anderes

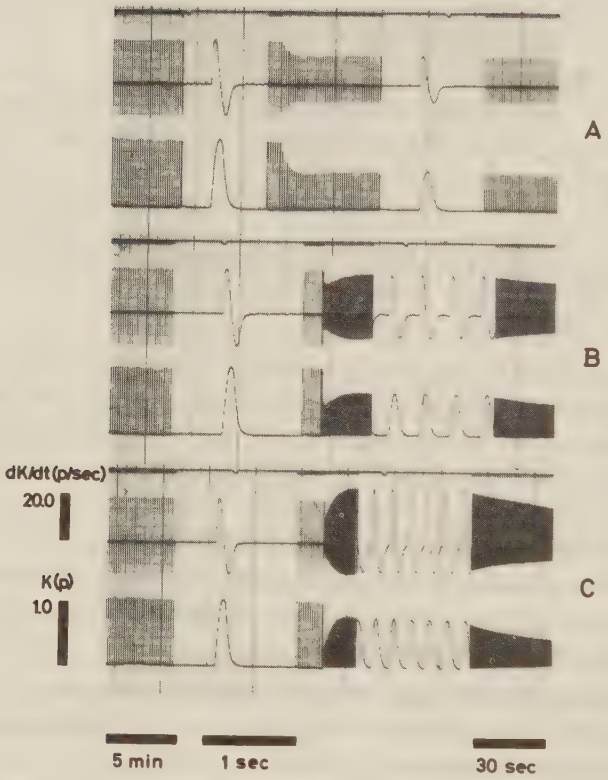


Abbildung 2

Kraft-Frequenz-Beziehung:

Die Originalregistrierungen A, B, C zeigen den Frequenzwechsel jeweils von 0,1 Hz auf 1,0, 3,0 und 5,0 Hz.

Verhalten resultierte beim Wechsel auf 3,0 bzw. 5,0 Hz (B, C). Nach Durchlaufen eines anfänglichen Tiefs stellten sich die Amplituden nur vorübergehend auf konstante Werte ein. Der bald einsetzende Amplitudenabfall dürfte wohl vorwiegend auf die bei diesen Schlagfrequenzen ungenügende Sauerstoffversorgung des Präparates zurückzuführen sein. Daher wurden die Werte für dK/dt_{max} und K_G nicht 10 Minuten nach Frequenzwechsel bestimmt, wie von HOFMAN et al. (1959) beschrieben, sondern vor Einsetzen des Amplitudenabfalls. Nach jeder Frequenzänderung wurde wieder auf 0,1 Hz zurückgeschaltet und bis zum Erreichen der Ausgangsamplitude gewartet.

2.5.2. Bestimmung der Kontraktilitätsindizes

$$\frac{dK/dt_{max}}{K_W} \quad \text{und} \quad \frac{dK/dt_{max}}{K_G}$$

Nach Aufzeichnung der Kraft-Frequenz-Beziehung wurde der Muskel wieder auf l_o entdehnt und 20 Minuten gewartet, bevor mit der Bestimmung der mechanischen Parameter bei unterschiedlichen Dehnungsstufen begonnen wurde. Die plastischen Veränderungen der vorausgegangenen Dehnung um 20 % von l_o waren während dieser Zeit weitgehend reversibel.

Gedehnt wurde das Präparat von l_o aus mit konstanter Dehnungsgeschwindigkeit in Schritten von 0,2, 0,4, 0,6 mm und so fort, bis bei l_{max} das Optimum der isometrischen Kraftentwicklung erreicht war. Die Reizfrequenz betrug 0,1 Hz. Fünf Minuten nach Dehnung wurden die diastolische Kraft gemessen und mehrere Mechanogramme zusammen mit der 1. Ableitung bei schnellem Papiervorschub (200 mm/sec.) registriert.

An Hand des 1. Differentialquotienten wurden bestimmt: die maximale Anstiegsgeschwindigkeit der isometrischen Kraftentwicklung ((dK/dt_{max} (p/sec.)), das Zeitintervall

vom Kontraktionsbeginn bis zum Wendepunkt des Kraftanstiegs ($(T_W(msec.))$ bzw. bis zum Kurvengipfel ($(T_G(msec.))$; am isometrischen Mechanogramm: die Kraft am Wendepunkt ($(K_W(p))$ und die Kraft am Gipfel ($(K_G(p))$.

Die vorliegenden Untersuchungen beschränkten sich auf die Anwendbarkeit der erstmalig von VERAGUT et al. (1965) vorgeschlagenen Kontraktilitätsindizes, bei welchen die maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit mit der am Wendepunkt bzw. am Gipfel des isometrischen Mechanogramms gemessenen Kraft in Beziehung gesetzt wird. Die Quotientenbildung erfolgt dabei unter der Voraussetzung, daß die Korrelation von dK/dt_{max} zu K_W bzw. zu K_G für steigende Vordehnungen eine Gerade ergibt, die durch den Nullpunkt des Diagramms geht, was auf Grund der Befunde der Autoren annäherungsweise angenommen werden darf.

In Bestätigung früherer Befunde aus unserer Arbeitsgruppe (KELLER et al. 1970, GÜLCH et al. 1971) fand sich auch am Wandtrabekel des Rattenventrikelmyokards sowohl bei Kontrollen als auch bei trainierten Versuchstieren eine Vordehnungsunabhängigkeit dieser Indizes als Voraussetzung ihrer Anwendbarkeit nur für mittlere Vordehnungen. Bei höheren Vordehnungen, so auch bei l_{max} bzw. am Optimum der isometrischen Kraftentwicklung, resultierte im dK/dt_{max} - K - Diagramm ein gegen die Abzisse (K) gekrümmter Kurvenverlauf. Zur Ermittlung der Kontraktilitätsquotienten wurde daher jeweils nur die Steigung des linearen Kurvenanteils berechnet.

2.5.3. Berechnung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung in der isometrischen Phase

Da keiner der zur Zeit bekannten Kontraktilitätsparameter, so auch V_{max}, gänzlich von der Vordehnung unabhängig ist (POLLACK 1970, PARMLEY et al. 1972, JACOB und GÜLCH 1972),

war es notwendig, die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung für alle Präparate bei gleicher Vordehnung zu ermitteln.

Wie PARMLEY und Mitarbeiter (1972) kürzlich mitteilten, liegt der Maximalwert des nach dem Maxwell-Modell extrapolierten V_{max} für die isometrische Kontraktion bei einer Vordehnung von etwa 98 % von l_{max} und zeigt für Längen größer bzw. kleiner als l_{max} mäßige Änderungen. Wenn andererseits das 2-Elementenmodell oder das Voigt-Modell zugrunde gelegt wurde, fanden die Autoren die Maximalwerte für V_{max} im Bereich niedrigerer Vordehnungen, während die Vordehnungsabhängigkeit geringer war.

Daher wurde in den vorliegenden Untersuchungen die Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements (V_{CE}) für die isometrische Kontraktion nach dem Maxwell-Modell bei der Muskellänge l_{max} berechnet.
Die Formel dafür lautet:

$$V_{CE} = \frac{dK/dt}{C_1 \cdot K + C_2}$$

C_1 und C_2 sind die Konstanten der dynamischen Steifheit des Serienelastischen Elements (SE).

Der Quotient aus dem jeweiligen Momentanwert der Kraftanstiegsgeschwindigkeit und der momentanen Kraft ist der Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elementes proportional unter der Voraussetzung, daß die Konstante C_1 unter verschiedenen Versuchsbedingungen, wie z.B. Trainingshypertrophie und Hypoxie, gleich bleibt und die Konstante C_2 zu vernachlässigen ist. Gegen die momentane Kraft aufgetragen ergibt dieser Quotient eine Kurve, die der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung in der isometrischen Phase entspricht. Da bei Verzicht auf C_2 die Konstante C_1 nur den absoluten Wert des Quotienten beeinflußt und experimentelle Messungen

für das Rattenmyokard nicht vorliegen, wird die Berechnung im Folgenden unter Vernachlässigung der Konstanten durchgeführt.

2.5.4. Ermittlung der Hypoxietoleranz

Um den Einfluß eines physiologischen Trainings auf den anaeroben Energiestoffwechsel des Myokards zu prüfen, wurde der Zeitverlauf der entwickelten Kraft unter einstündiger Hypoxie registriert.

Während die sonstigen Versuchsbedingungen (l_{max}, Badtemperatur von 32 Grad Celsius) unverändert blieben, wurde die Reizfrequenz von 0,1 auf 1,0 Hz erhöht und bis zur Einstellung einer konstanten Ausgangsamplitude gewartet. Dann wurde die Muskelkammer mit Tyrodelösung durchströmt, die mit einem Gasgemisch aus 95% N_2 und 5% CO_2 angereichert war.

Die gesamte Versuchsdauer betrug 4 - 5 Stunden.
Nach Abschluß eines jeden Versuches wurde das Herz (rechter und linker Ventrikel mit Vorhöfen) nach vorherigem Abtupfen mit Fließpapier gewogen und das Gewicht des Präparates zwischen den eingebundenen Enden bestimmt.

2.5.5. Statistische Auswertung

Die entsprechenden Meßwerte beider Kollektive wurden mit Hilfe des t-Testes verglichen. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem χ^2-Test. Nullhypothese: Beide Kollektive entstammen der gleichen Grundgesamtheit, Unterschiede sind zufallsbedingt. Signifikanzgrenze $p < 0,05$.

3. ERGEBNISSE

3.1. Herz- und Körpergewichte

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, war das mittlere Körpergewicht der schwimmtrainierten Ratten, verglichen mit den Kontrollratten, geringfügig erniedrigt, während ihr Herzgewicht im Mittel über dem der Kontrollen lag. Dementsprechend war auch die Relation Herzgewicht / Körpergewicht bei den trainierten Versuchstieren höher.

Gemessen am absoluten Herzgewicht ergab sich für die schwimmtrainierten Ratten eine Myokardhypertrophie von 9 %; bezogen auf die Relation Herzgewicht / Körpergewicht resultierte eine Hypertrophie von 13,3 %.

		Kontrollratten	Schwimmratten
Herzgewicht	(g)	$\bar{x}$ = 0,812 (100%)	$\bar{x}$ = 0,892 (109%)
Körpergewicht	(g)	$\bar{x}$ = 276,6 (100%)	$\bar{x}$ = 269,9 (97,6%)
$\frac{\text{Herzgewicht}}{\text{Körpergewicht}}$	(‰)	$\bar{x}$ = 2,93 (100%)	$\bar{x}$ = 3,32 (113,3%)
			$p < 0,01$

Tabelle 1: Herzgewichte und Körpergewichte, sowie ihre Relationen von Kontrollratten (n = 20) und Ratten nach Schwimmtraining (n = 20).

3.2. Trabekelpräparate

Beim Gewinnen der Präparate wurde auf möglichst standardisierte Bedingungen geachtet.

Bei den verwendeten Präparaten (Abbildung 3) lagen keine signifikanten Unterschiede vor hinsichtlich der Ausgangslänge l_o und der relativen Längenzunahme bei Dehnung bis zum Optimum der isometrischen Kraftentwicklung bzw. l_{max}. Ebenso waren im Mittel keine Unterschiede im Querschnitt bei l_o und l_{max}, sowie bezüglich der absoluten und querschnittsbezogenen Vorbelastung bei l_{max} nachweisbar.

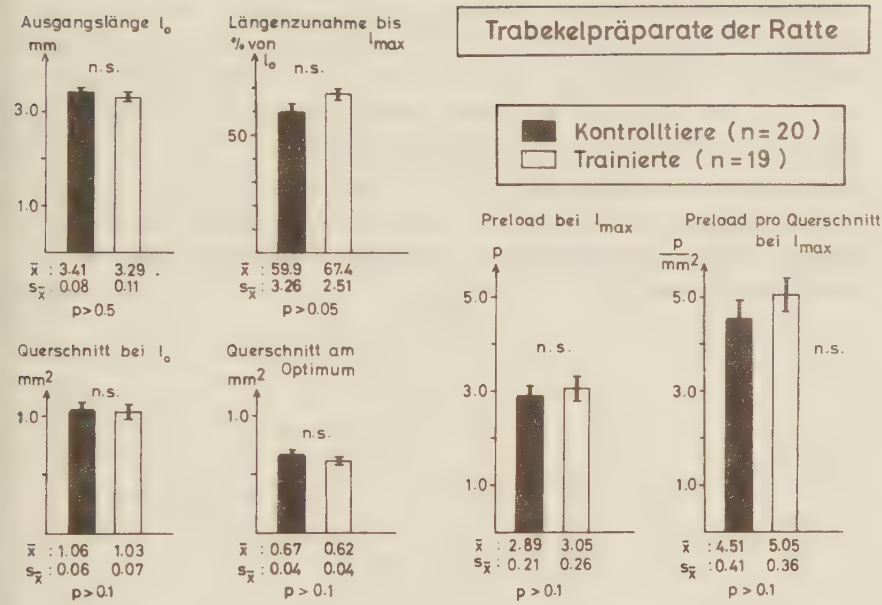


Abbildung 3

Säulendiagramm der verschiedenen Größen der Präparate von trainierten und Kontrolltieren.

Auch in den weiteren Abbildungen gelten folgende Abkürzungen:

$\bar{x}$ = Mittelwert

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.3. Querschnitt der Präparate. Einfluß auf entwickelte Kraft und Kraftanstiegsgeschwindigkeit

Zwischen dem Querschnitt bei l_{max} (Q_{lmax} (mm^2)) und der entwickelten Spannung (S_G (p/mm^2)), sowie der auf den Querschnitt bezogenen maximalen Kraftanstiegsgeschwindigkeit (dS/dt_{max} ($p/sec. \cdot mm^2$)) ergab sich eine inverse Korrelation sowohl bei trainierten als auch bei Kontrolltieren.

Dickere Präparate entwickelten pro Querschnittseinheit geringere Kräfte als dünne Präparate, ebenso war die maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit bei dicken Präparaten niedriger (Abbildung 4 und 5).

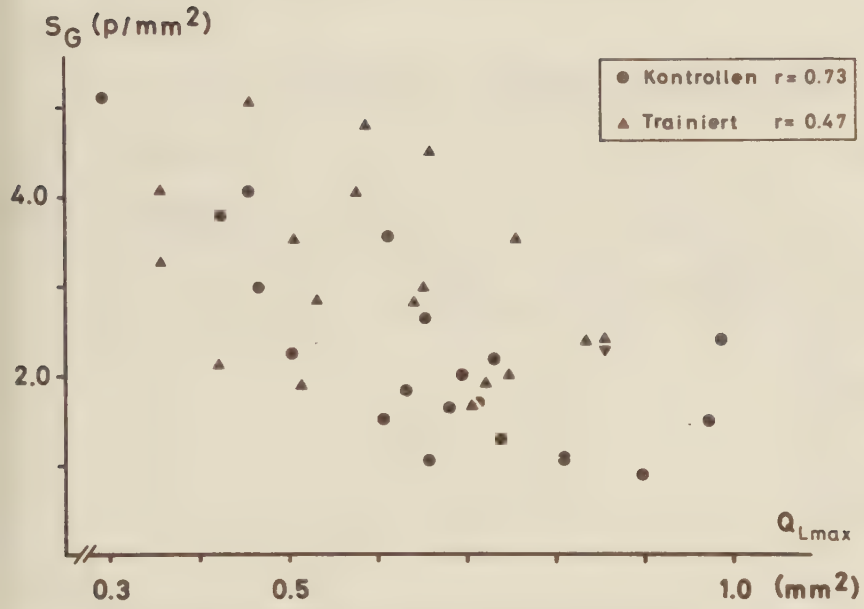


Abbildung 4

Beziehung zwischen Querschnitt der Präparate und entwickelter Spannung bei l_{max}. Die Symbole für Kontrollen und trainierte Ratten sind eingetragen.

r = Korrelationskoeffizient.

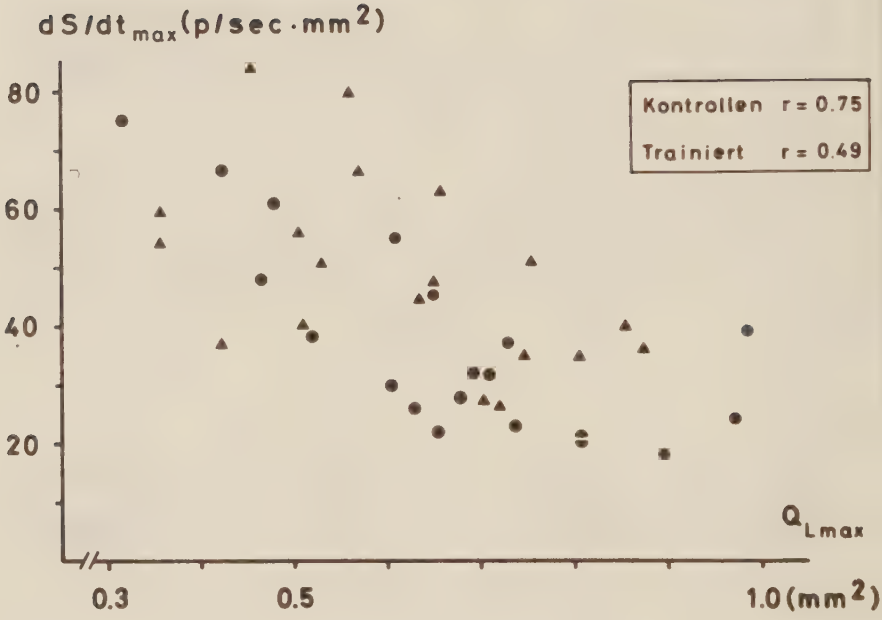


Abbildung 5

Beziehung zwischen Querschnitt der Präparate und der querschnittsbezogenen maximalen Kraftanstiegsgeschwindigkeit von Kontrollen (Kreise) und trainierten Tieren (Dreiecke).

r = Korrelationskoeffizient.

3.4. Mechanogrammveränderungen unter dem Einfluß des Schwimmtrainings

3.4.1. Einfluß des Schwimmtrainings auf die Kontraktionskraft des Rattenmyokards bei zunehmender Dehnung

Abbildung 6 zeigt die Beziehung zwischen aktiv entwickelter Kontraktionskraft am Gipfel (K_G) und Wendepunkt (K_W) des isometrischen Mechanogramms einerseits und der Vordehnung (in % von l_{max}) andererseits. Hierbei zeigten die trainierten Tiere auf allen Dehnungsstufen keine Amplitudenminderung, sondern sogar höhere Werte.

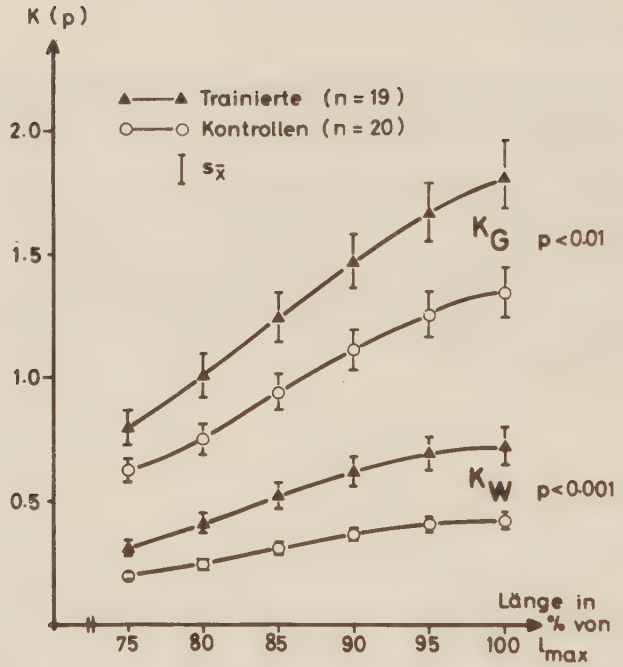


Abbildung 6

Einfluß des Schwimmtrainings auf die Kontraktionskraft des Rattenmyokards bei zunehmender Dehnung.

K_G = Gipfelkraft

K_W = Wendepunktskraft

3.4.2. Trainingsbedingte Veränderungen des Mechanogramms bei l_{max}

Abbildung 7 zeigt weitere Unterschiede zwischen verschiedenen Größen des Mechanogramms, die in ihrer Aussagekraft für die Bewertung der Kontraktilität unterschiedlich beurteilt werden.

Zwar sind parallel zu den Absolutwerten von Gipfelkraft (K_G) und Wendepunktskraft (K_W) die querschnittsbezogenen Größen Gipfelspannung (S_G) und Wendepunktsspannung (S_W) bei den trainierten Ratten signifikant erhöht, ebenso die maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit dK/dt_{max} - bzw. querschnittsbezogen- dS/dt_{max}; es liegt also ein mechanisches Verhalten des trainierten Myokards gegenüber den Kontrollen vor, wie es analog bei positiv inotropen Effekten zu beobachten ist. Dagegen ist eine signifikante Verlängerung der Wendepunktszeit (T_W) bei Trainierten zu verzeichnen, woraus nach der Bewertung vieler Autoren eine Minderung der myokardialen Leistungsfähigkeit abzulesen wäre.

Die Gipfelzeit (T_G) zeigte keine signifikante Unterschiede.

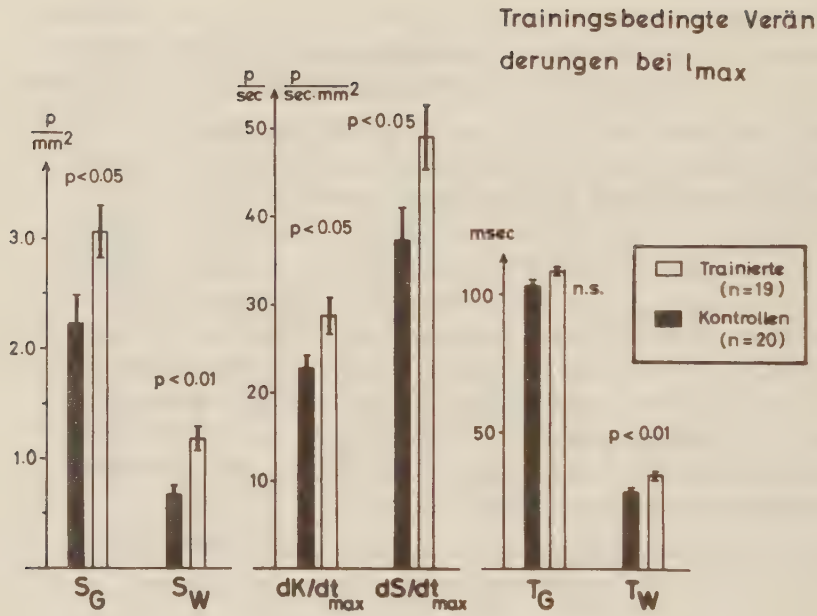


Abbildung 7

Säulendiagramm verschiedener Größen des Mechanogramms von trainierten und Kontrolltieren bei l_{max}.

3.4.3. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung

Trägt man die nach dem Maxwell-Modell (unter Verzicht auf die Konstanten C_1 und C_2) errechneten Werte für die Geschwindigkeit des kontraktilen Elementes (V_{CE}) gegen die jeweils dazugehörige Kraft im Bereich des hyperbolischen Verlaufs der Beziehung auf, so ergibt sich in der so erhaltenen Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung eine geringfügige aber signifikante Verlagerung der Kurven trainierter Tiere in den Bereich höherer Geschwindigkeiten und Kräfte (Abbildung 8).

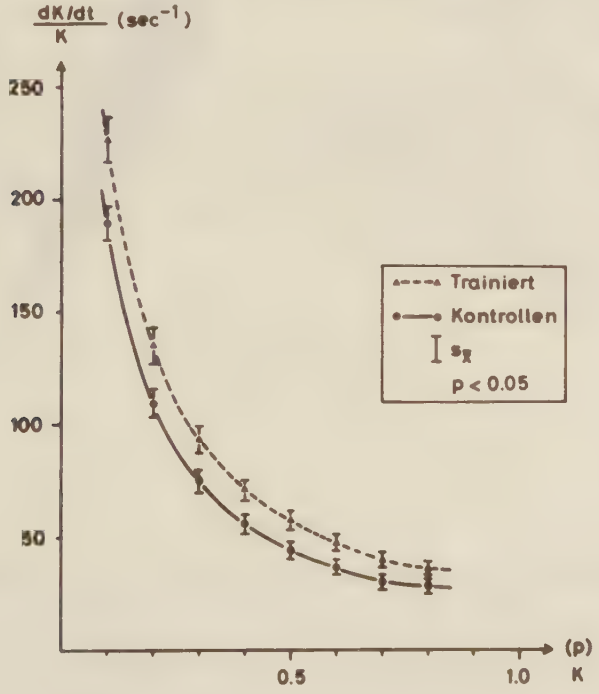


Abbildung 8

Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung (isometrische Anordnung; berechnet nach dem Maxwell-Modell) für Kontrollen und trainierte Tiere.

3.4.4. Kontraktilitätsindizes

Demgegenüber fanden wir bei der Beurteilung der Mechanogramme nach dem sogenannten "Kontraktilitätsquotienten" $\frac{dK/dt_{max}}{K_W}$ abweichende Ergebnisse (Abbildung 9): Hier lagen die Kontrollen bei höheren Werten als die trainierten Tiere. Dies gilt sowohl für steigende Vordehnungen als auch am Optimum.

Ein entsprechendes Ergebnis resultierte aus der Bestimmung des Quotienten $\frac{dK/dt_{max}}{K_G}$ (Abbildung 10).

Die bisher genannten Widersprüche bei der Beurteilung des mechanischen Verhaltens des Myokards entstehen dadurch, daß einzelne Punkte aus dem Mechanogramm herausgegriffen und gewertet wurden, während der Gesamtverlauf des Mechanogramms lediglich in der "Force-Velocity-Beziehung" mit gewissen Einschränkungen berücksichtigt wurde.

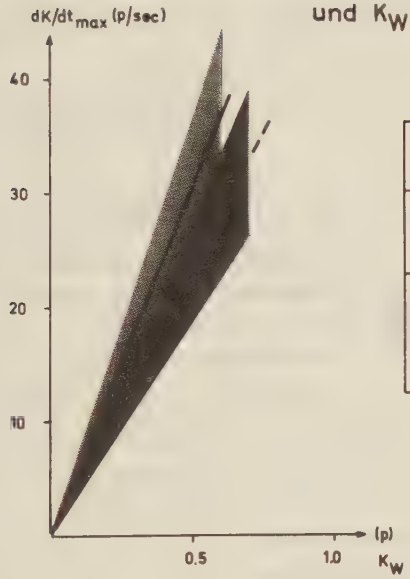
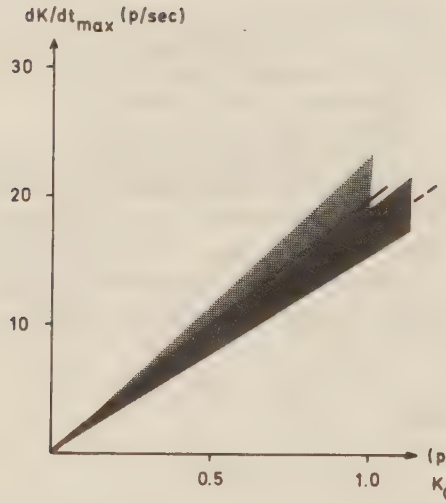


Abbildung 9

Beziehung zwischen maximaler Kraftanstiegsgeschwindigkeit (dK/dt_{max}) und der entwickelten Kraft am Wendepunkt (K_W) des isometrischen Mechanogramms für steigende Vordehnungen. Der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s_x) des "Wendepunktquotienten" für Kontrollen und trainierte Ratten ist eingetragen.

Beziehung zwischen dK/dt_{max} und K_G für steigende Vordehnungen



	$\frac{dK/dt_{max}}{K_G}$ (sec^{-1})
Kontrollen	$\bar{x}$ = 19.6 (100 %) s_x = 3.4
Trainiert	$\bar{x}$ = 17.7 (90,1 %) s_x = 2.2 $p < 0.01$

Abbildung 10

Beziehung zwischen maximaler Kraftanstiegsgeschwindigkeit (dK/dt_{max}) und der entwickelten Kraft am Gipfel (K_G) des isometrischen Mechanogramms.

Sonst wie in Abbildung 9.

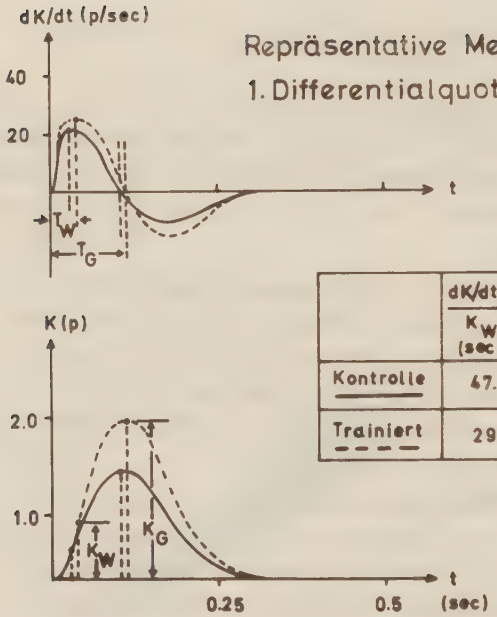
3.4.5. Formaler Ablauf des isometrischen Mechanogramms

Eine Formanalyse des Mechanogramms und seiner 1. Ableitung erklärt die scheinbaren Widersprüche.

Abbildung 11 zeigt das isometrische Mechanogramm und die 1. Ableitung jeweils eines trainierten und eines Kontrolltieres, die den bei l_{max} gemessenen und errechneten Mittelwerten aus beiden Kollektiven am nächsten kommen. Die für die Deutung wesentlichen Größen sind eingetragen.

Wichtig ist die Tatsache, daß die trainierten Tiere nicht nur eine höhere Anstiegsgeschwindigkeit (dK/dt_{max}) erreichen, sondern diese auch über längere Zeit beibehalten, so daß sich statt eines Wendepunktes annähernd eine "Wendegerade" darstellt, was im 1. Differentialquotienten als "verbreiterter Gipfel" zum Ausdruck kommt.

In Abbildung 12 sind die Wendepunktsbereiche von trainierten und Kontrolltieren in das errechnete Kraft-Geschwindigkeits-Diagramm eingetragen. Es wird deutlich, daß der Wendepunktsbereich der trainierten Ratten in den Bereich höherer Kräfte und geringerer Geschwindigkeiten verlagert ist, obwohl er sich auf einer Kurve insgesamt höherer Geschwindigkeiten und Kräfte befindet. Dies erklärt aber hinreichend, daß bei der Bildung des sogenannten "Kontraktilitätsquotienten" am Wendepunkt ein gegenüber den Kontrollen verminderter Wert erhalten wird, ohne daß es deshalb zulässig wäre, von einer verminderten myokardialen Leistungsfähigkeit zu sprechen.



	$\frac{dK/dt_{max}}{K_W\ (sec^{-1})}$	$\frac{dK/dt_{max}}{K_G\ (sec^{-1})}$
Kontrolle	47.7	12.7
Trainiert	29.1	10.2

Abbildung 11

Repräsentatives isometrisches Mechanogramm und 1. Differentialquotient von Kontrollratten und Ratten nach mehrwöchigem Schwimmtraining. Die für die Deutung wesentlichen Größen sind eingetragen.

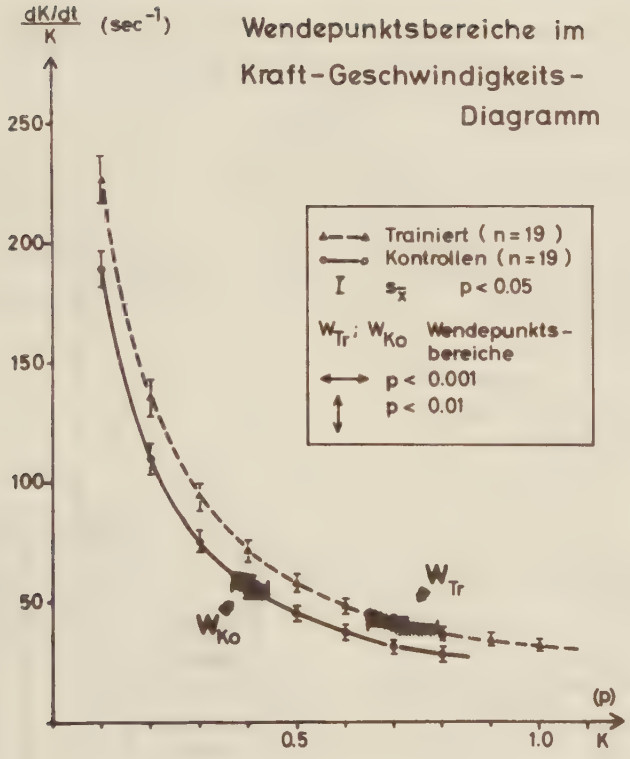


Abbildung 12

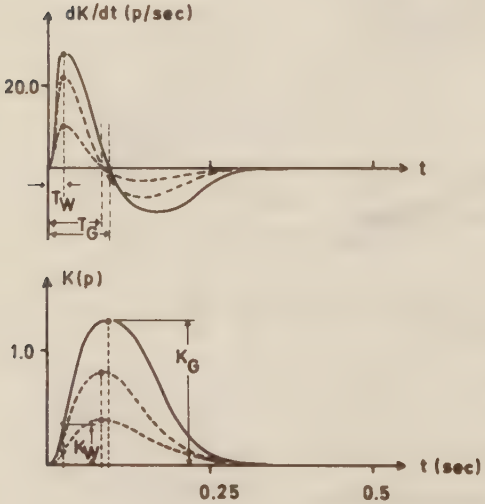
Wendepunktsbereiche im Kraft-Geschwindigkeits-Diagramm von Kontrollen und Ratten nach Schwimmtraining.

Erläuterung siehe Text.

3.5. Veränderungen des Mechanogramms unter Hypoxie

Eine ähnliche Dissoziation der Aussagen von Wendepunktsquotient und Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung wurde auch im akuten 1-stündigen Hypoxieversuch bei trainierten und Kontrolltieren festgestellt (Abbildung 13 und 14).

Obwohl die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung eine Verlagerung zu kleineren Kräften und Geschwindigkeiten unter Hypoxie ergab, zeigte der Wendepunktsquotient und der Quotient am Gipfel kein gleichsinniges Verhalten, sondern stieg in einigen Versuchen bei trainierten als auch bei Kontrolltieren sogar deutlich an.



	dK/dt_{max} / K_W (sec^{-1})	dK/dt_{max} / K_G (sec^{-1})
Kontrolle	76.2	21.9
Hypoxie 3 min	83.0	26.8
Hypoxie 10 min	86.1	25.6

Abbildung 13

Veränderungen des isometrischen Mechanogramms und des 1. Differentialquotienten unter Hypoxie (gestrichelte Linien entsprechen dem Verlauf nach 3 Minuten bzw. 10 Minuten unter Hypoxie). Sowohl der Quotient am Wendepunkt als auch der Quotient am Gipfel zeigen unter Hypoxie sogar einen leichten Anstieg.

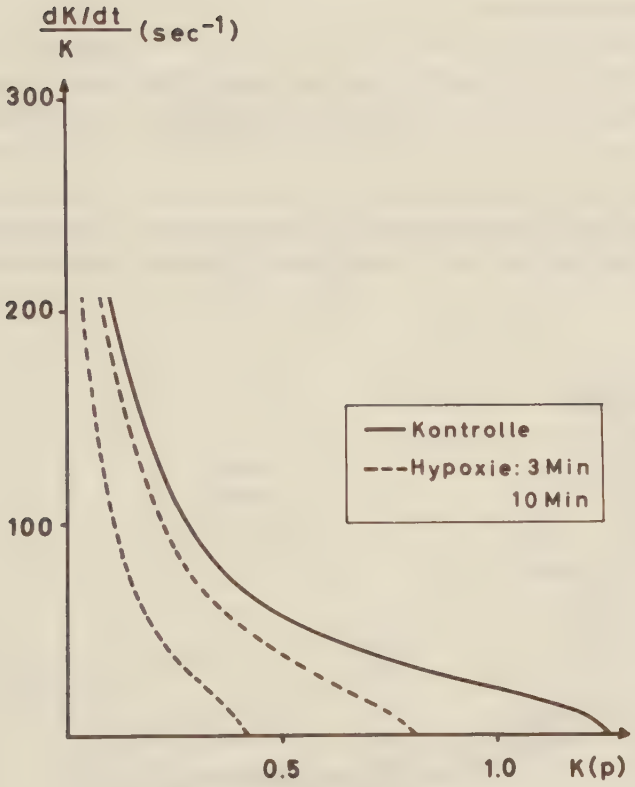


Abbildung 14

Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung für die in Abbildung 13 dargestellten Mechanogramme unter Hypoxie. Während die Kraft-Geschwindigkeits-Kurven unter Hypoxie zwar nicht parallel, so doch zu geringeren Geschwindigkeiten und Kräften verlagert sind, zeigten die sogenannten "Kontraktilitätsquotienten" einen leichten Anstieg.

3.6. Hypoxietoleranz

Eine weitere vergleichende Untersuchung des mechanischen Verhaltens von trainierten Tieren und Kontrollen unter Hypoxie ergab keinen Anhalt für eine unterschiedliche Hypoxietoleranz (Abbildung 15).

Abgesehen von einem geringfügigen Unterschied im Zeitverlauf der Gipfelkraft nach 5 Minuten, wurden nach ca. 15 Minuten bei Kontrollen und Trainierten nahezu gleiche Endwerte erreicht.

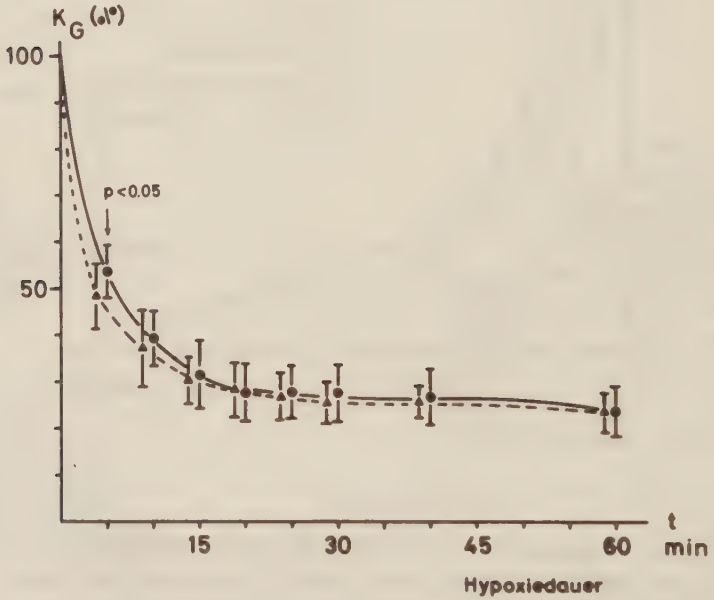


Abbildung 15

Zeitverlauf der Gipfelkraft (K_G) in Prozent der Ausgangsamplitude. Kontrollen: Kreise, durchgezogene Linie; trainierte Tiere: Dreiecke, gestrichelte Linie. Die senkrechten Balken symbolisieren die Werte für die Standardabweichung (s_x).

3.7. Kraft-Frequenz-Beziehung

Ebenso war kein signifikanter Unterschied in der mechanischen Antwort auf Frequenzwechsel festzustellen, mit Ausnahme eines etwas stärkeren Abfalls der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des trainierten Myokards bei Umschalten von 0,1 auf 1,0 Hz (Abbildung 16).

Bemerkenswert ist noch der Befund, daß sich am Rattenmyokard im Vergleich zum Katzenpapillarmuskel ein Minimum bei etwas höheren Frequenzen (1,0 Hz) findet.

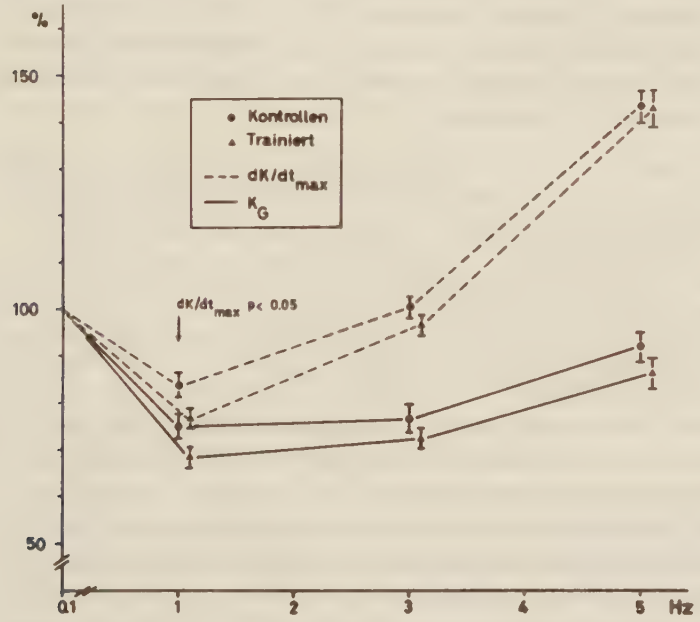


Abbildung 16

Kraft-Frequenz-Beziehung von Kontrollen und trainierten Ratten. Die Amplituden für dK/dt_{max} und K_G bei steigenden Frequenzen sind in Prozent der Ausgangswerte bei 0,1 Hz (100%) angegeben. Die senkrechten Balken symbolisieren die jeweiligen Werte für $s_{\bar{x}}$.

4. DISKUSSION

4.1. Methodenkritik

4.1.1. Erzeugung einer Volumenhypertrophie

Um den zu erwartenden geringfügigen Einfluß einer durch körperliches Training erzeugten Herzhypertrophie leichten Grades auf die mechanischen Eigenschaften des Ventrikelmyokards quantitativ zu erfassen, waren wegen der voraussichtlich grossen Streubreite der einzelnen Meßgrößen Untersuchungen an einem größeren Kollektiv notwendig. Die Versuche wurden an Ratten ausgeführt, da bei diesen Tieren die Forderung nach einem ausreichend großen Kollektiv genetisch einheitlichen Versuchsmaterials am ehesten erfüllbar war.

Voraussetzung für eine trainingsbedingte Myokardhypertrophie ist eine Langzeitbelastung, wie sie z.B. durch Lauftraining in der Tretmühle oder durch Schwimmtraining möglich ist.

Zur Erzeugung leichter Hypertrophiegrade entschieden wir uns für das Schwimmtraining, da Ratten hierfür von Natur aus besonders geeignet sind und ein größeres Kollektiv ohne Schwierigkeiten gleichzeitig trainierbar ist.

Wesentlich schien uns beim Training die Vermeidung einer ausgeprägten Stress-Situation. Daher haben wir die Trainingszeit bei geeigneter Wassertemperatur (36 - 38 Grad Celsius) nur langsam gesteigert und ließen die Tiere nie bis zur Erschöpfung schwimmen. Dadurch sollten stressbedingte schädliche Einflüsse (z.B. katechinaminbedingte Nekrosen) weitgehend eliminiert werden, die unter Umständen den Trainingseffekt überlagern könnten. Andererseits sollte die notwendige Anstrengung gewährleistet sein. Um eine Ökonomisierung der Körperbewegungen als einen wichtigen Effekt jeden Dauertrainings zu verhindern, wählten wir ein relativ kleines Schwimmbecken, in dem sich die Tiere gegenseitig derart behinderten, daß ein

einfaches Treiben an der Wasseroberfläche mit minimalen Schwimmbewegungen unmöglich war.

Der Grad der Hypertrophie wurde ausgedrückt durch die Relation Herzgewicht/Körpergewicht unter der Voraussetzung, daß alle Abschnitte des Herzens an der trainingsbedingten Vermehrung der Herzmuskelmasse beteiligt sind. Das Körpergewicht der trainierten Tiere lag im Mittel um 2,4 % unter dem der Kontrolltiere, so daß sich nach der Relation Herzgewicht/Körpergewicht eine Hypertrophie von 13,3 % ergab. Aus dem Vergleich der absoluten Herzgewichte, das bei den trainierten Tieren trotz leichter Abnahme des Körpergewichts höher lag, resultierte eine Hypertrophie von 9 %. Es darf demnach bei den schwimmtrainierten Ratten ein Hypertrophiegrad zwischen 9 % und 13,3 % angenommen werden.

4.1.2. Standardisierung der Präparate

Bei den am Streifenpräparat in vitro durchgeführten Untersuchungen geht man von der Prämisse aus, daß Messungen an Wandtrabekeln bzw. Papillarmuskeln nur dann Rückschlüsse auf hypertrophiebedingte muskelmechanische Veränderungen des Herzens gestatten, wenn diese Strukturen in gleicher Weise an den Hypertrophievorgängen beteiligt sind wie das übrige Myokard. Überdies wirkte sich die Beschaffenheit der einzelnen Präparate ganz wesentlich auf die einzelnen Meßgrößen aus. So waren die nach der bereits geschilderten Methode (Seite 5 ff.) gewonnenen Präparate nicht allseitig von Endokard umgeben. Die Trabekel mußten zumeist von der Hinterwand des linken Ventrikels scharf abpräpariert werden; damit war die Endokardhülle nicht vollständig, gleichzeitig wurden auf diese Weise Verletzungsflächen gesetzt.

Aus zahlreichen Vorversuchen ging hervor, daß der unvollständige "Endokardschlauch" eine teilweise Erklärung bieten könnte für die Verschiebung von l_{max} zu größeren Dehnungsstufen (59,9 - 67,4 % der Ausgangslänge l_o bei Kontrollen bzw. trainierten

Tieren) im Vergleich zum Katzenpapillarmuskel, wo die Verhältnisse bezüglich Endokardhülle, Verletzungsflächen, parallele Anordnung der Muskelfasern weit günstiger sind.

Die Bestimmung von l_{max} ist ohnehin mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da im Längen-Spannungs-Diagramm die isometrisch entwickelte Kraft in der Nähe des Optimums nur noch leicht ansteigt, während die diastolische Spannung entsprechend dem als exponentiell angenommenen Verlauf der Ruhe-Dehnungs-Kurve (REICHEL 1960) steil ansteigt. Die relativ große Breite des in unseren Versuchen festgestellten Optimums für die isometrisch entwickelte Kraft ist möglicherweise auch auf die ungenügend parallele Anordnung der einzelnen Muskelfasern im Rattentrabekel und den unterschiedlichen Dehnungszustand der einzelnen Sarkomeren im Präparat zurückzuführen, wie es von FISHER und KAVALER (1971) am Katzenpapillarmuskel in situ nachgewiesen wurde. Rückschlüsse aus der am Trabekel des Rattenherzens bei l_{max} bestimmten diastolischen Spannung auf die Steifheit des Parallelelastischen Elements (PE) im 3-Elementenmodell (BING et al. 1971) sind daher nur mit Vorbehalt möglich.

Von ganz entscheidender Bedeutung für die entwickelte Kraft (K_G) bzw. die max. Anstiegsgeschwindigkeit (dK/dt_{max}) sind Dicke bzw. Querschnitt der Präparate. So ließ sich auch in unseren Untersuchungen die von mehreren Autoren (KELLY et al. 1960, FISHER et al. (1971, BING et al. 1971) mitgeteilte inverse Korrelation zwischen Präparatequerschnitt und den querschnittsbezogenen Größen der Kraft (S_G) und der Kraftanstiegsgeschwindigkeit (dS/dt_{max}) bestätigen, woraus die Forderung abzuleiten ist, nur Präparate gleichen Querschnitts zu vergleichen.

Da sich bei unseren Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten von Kontrollen und trainierten Tieren hinsichtlich ihrer Länge und ihres Querschnitts ergaben, erübrigte sich die Bildung von Untergruppen für Präparate gleicher Dicke.

Als Kriterium für die Güte eines Präparates diente uns die nach der schon auf Seite 9 geschilderte Art vorgenommene Kraft-Frequenz-Beziehung. So ließen "schlechte" Präparate (große Dicke und Verletzungsflächen) beim Umschalten auf höhere Frequenzen (wie 3 und 5 Hz) einen erneuten Anstieg der Kraft und der Kraftanstiegsgeschwindigkeit vermissen. Gute Präparate dagegen erreichten bzw. überschritten bei 5 Hz die Ausgangsamplitude bie 0,1 Hz.

Mit verwertbaren Untersuchungen an den dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchskollektiven wurde daher erst begonnen, nachdem durch zahlreiche Vorversuche die Präpariertechnik so weit vervollständigt worden war, daß schädigende Einflüsse, wie Erzeugen übergroßer Verletzungsflächen, Dehnen der Präparate etc. auf das mögliche Minimum gesenkt werden konnten.

4.1.3. Problematik einer Bewertung der myokardialen Leistungsfähigkeit

Zunächst sei unterschieden zwischen den Begriffen der "myokardialen Leistungsfähigkeit" und der "Kontraktilität".

Unter "myokardialer Leistungsfähigkeit" sei im Folgenden die physikalische Leistung der Einzelfaser während der Einzelkontraktion bzw. die querschnittsbezogene Leistung unter gegebenen mechanischen Bedingungen (Vorbelastung, Nachbelastung) verstanden.

Der Begriff ermöglicht allgemeine Aussagen über die kontraktilen Qualitäten des Myokards auf der Grundlage einer physikalisch orientierten Definition (JACOB et al. 1973). Die Leistungsfähigkeit ist weitgehend identisch mit dem Begriff der "Kontraktilität", der in der modernen Literatur bevorzugt und von den meisten Autoren auf Grund der extrapolierten Maximalgeschwindigkeit (V_{max}) bei der fiktiven Belastung 0 im Kraft-Geschwindigkeits-Diagramm definiert wird. Nach SONNENBLICK (1962) soll V_{max} von der diastolischen Vordehnung unabhängig sein und sich daher als Grundlage einer Definition der Kontraktilität eignen.

Da die maximale Momentanleistung - entsprechend dem größten Rechteck unter der Kraft-Geschwindigkeits-Kurve - sowohl vom Ordinaten- (V_{max}) als auch vom Abzissenschnittpunkt (P_o) abhängt, erlaubt V_{max} nur eine begrenzte Aussage über die Leistungsfähigkeit. Nach neueren experimentellen Befunden (POLLACK 1970, PARMLEY und Mitarbeiter 1972) ist auch die Voraussetzung einer Vordehnungsunabhängigkeit im strengen Sinne nicht gegeben, zudem besteht eine Abhängigkeit vom zugrunde gelegten Muskelmodell. Eine Reihe weiterer prinzipieller und methodischer Einwände gegen eine ausschließliche Bewertung des "Kontraktilen Status" auf Grund von V_{max} ist möglich (JACOB und Mitarbeiter 1973).

Bei unseren an Wandtrabekeln des Rattenmyokards durchgeführten Untersuchungen waren wir bestrebt, durch vergleichende Messung möglichst vieler Größen sowohl bei unterschiedlichen Dehnungsstufen als auch bei l_{max} die muskelmechanischen Veränderungen unter dem Einfluß des Schwimmtrainings herauszuarbeiten und eine Leistungsbewertung des trainingshypertrophierten Myokards aus der Zusammenschau aller gemessenen Größen vorzunehmen.

Dabei galt als selbstverständlich, daß alle diejenigen Faktoren, welche die Kontraktilität beeinflussen, wie Sauerstoffversorgung, Temperatur des Muskelbads, pH-Wert, Reizfrequenz, Reizspannung etc. bei trainierten Tieren und Kontrollen während der Versuchsdauer durch entsprechende Anordnung der Apparatur konstant gehalten wurden.

Auf die uns geeignet erscheinenden Kriterien für eine Leistungsbewertung des Myokards wird an dem Beispiel der Trainingshypertrophie noch näher einzugehen sein.

4.2. Trainingsbedingte Veränderungen

Auf Grundlage der vorgelegten Befunde läßt sich mit Sicherheit ausschließen, daß eine leichte Volumenhypertrophie mit einer Minderung der myokardialen Leistungsfähigkeit einhergeht,

gleichgültig welche Definition wir der "Kontraktilität" zugrunde legen.

In der neueren Literatur wird nahezu einhellig die Auffassung vertreten, daß fortgeschrittene Stadien einer Hypertrophie - zumindest Formen der Druckhypertrophie - zu einer Minderung der Myokardialen Leistungsfähigkeit führen.

So fanden SPANN et al. (1967) in umfassenden Untersuchungen am hypertrophierten Katzenpapillarmuskel nach Pulmonalstenose eine Rechtsverlagerung der isometrischen Maxima-Kurve im Längen-Spannungs-Diagramm als Ausdruck einer verminderten Arbeitskapazität. Ebenso waren die bei l_{max} bestimmte Gipfelspannung und die auf den Querschnitt bezogene maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit vermindert. Gleichfalls als Ausdruck einer Kontraktilitätsminderung war die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung zu geringeren Geschwindigkeiten verlagert. Die mechanische Anstiegszeit war unverändert.

Die Autoren konnten zeigen, daß die Veränderungen an Papillarmuskeln von Katzen, die bereits klinische Zeichen einer Stauungsinsuffizienz aufwiesen, quantitativ stärker ausgeprägt waren. Zudem war die mechanische Antwort dieser Präparate gegenüber positiv inotropen Interventionen (Erhöhung der Reizfrequenz, Doppelstimulation, Strophantin) vermindert.

Aus den Untersuchungen der Autoren sind folgende Schlußfolgerungen zu ziehen:

1. Bei fortgeschrittenen Graden einer Druckhypertrophie liegt eine Einschränkung der myokardialen Leistungsfähigkeit der Einzelfaser vor.

2. Wenn eine Kompensation des hypertrophierten Gesamtventrikels trotzdem aufrechterhalten wird, so geschieht dies durch Vermehrung der Herzmuskelmasse bei herabgesetzter Kontraktilität der Einzelfaser wahrscheinlich im Zusammenwirken mit dem Frank-Starling-Mechanismus.

Dieser Befund war Ausgangspunkt der Untersuchungen von KAUFMANN und Mitarbeiter (1971), ebenfalls am hypertrophierten Katzenpapillarmuskel nach künstlich gesetzter Pulmonalstenose, die sich die Frage nach den Ursachen einer derartigen Einschränkung der myokardialen Leistungsfähigkeit stellten.

Auch diese Autoren fanden eine Minderung der Kontraktilität des hypertrophierten Myokards gemessen an einer Verlagerung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung um ca. 50 % zu geringeren Geschwindigkeiten. Andererseits fand sich nach maximaler Ca^{++}-Aktivierung und bei entsprechender Berücksichtigung der Abnahme der aktiven Querschnittsfläche hypertrophierter Präparate durch Bindegewebszunahme ein Anstieg der Kontraktilität bzw. eine Verlagerung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung bei hypertrophierten Papillarmuskeln und denen von Kontrolltieren auf nahezu die gleichen Endwerte.

In Fortführung der bereits früher von FLECKENSTEIN (1967) vertretenen Hypothese muß aus diesen Befunden geschlossen werden, daß die Ursache für die verminderte Kontraktilität der hypertrophierten Myokardfaser in einem Ca^{++}-Defizit der Herzmuskelzelle bei Hypertrophie zu suchen ist.

Durch Hypertrophievorgänge nimmt das Volumen der Herzmuskelzelle im Vergleich zur Zelloberfläche stärker zu. Unter der Voraussetzung, daß die Anzahl der Ca^{++}-Ionen, die die Zellmembran pro Flächeneinheit von außen nach innen passieren, sich beim hypertrophierten Myokard nicht ändert, würde nach KAUFMANN und Mitarbeiter (1971) so eine Ca^{++}-Verarmung der verdickten Herzmuskelzelle eintreten und damit über eine Störung der elektromechanischen Koppelung eine Einschränkung des kontraktilen Elementarprozesses.

Angelpunkt dieser Vorstellung ist jedoch die logischerweise weiter zu machende Annahme, daß die Anzahl der Ca^{++}-Ionen, die pro Flächeneinheit vom Zellinnern nach außen wandern, bei Hypertrophie ansteigen muß, damit eine Ca^{++}-Verarmung des Faserinnern eintreten kann. Wie die Autoren aber selbst

einwenden, liegen für eine derartige Disproportionierung zwischen Ca^{++}-Influx und -Efflux im hypertrophierten Myokard bisher keine experimentellen Befunde vor.

Demgegenüber soll nach der älteren Hypothese von EPPINGER (1931) die verminderte Leistung des hypertrophierten Myokards in einer ungenügenden Sauerstoffversorgung zu suchen sein. Dem liegt die Vorstellung zugrunde, daß mit zunehmendem Dickenwachstum der Myokardfasern der Versorgungsradius der einzelnen Kapillare im Herzen ansteigt und damit die Anlieferung von Sauerstoff und Substrat erschwert.

Eine teilweise abweichende Deutung für eine Minderung der Kontraktilität haben BING et al. (1971) aus Untersuchungen an hypertrophierten Wandtrabekeln von Rattenherzen nach Aortenstenose bei Hypertrophiegraden zwischen 30 - 40 %, gemessen an der Relation Gewicht des linken Ventrikels / Körpergewicht, vorgeschlagen.

Bei Vergleich von Präparaten gleichen Querschnitts zeigten Trabekel hypertrophierter Herzen eine Verlagerung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung in den Bereich geringerer Geschwindigkeiten und Kräfte, ebenso eine Verminderung der bei geringst möglicher Belastung in der von den Autoren beschriebenen Versuchsanordnung gemessenen isotonischen Verkürzungsgeschwindigkeit. Die bei l_{max} entwickelte Spannung war im Unterschied zu den Befunden von SPANN et al. (1967) bei hypertrophierten und Kontrolltieren gleich, wogegen die mechanische Anstiegszeit bei hypertrophierten Tieren verlängert war. Entsprechend der Bindegewebsvermehrung hypertrophierter Wandtrabekel, gemessen an einer höheren Hydroxyprolinkonzentration, war die bei l_{max} bestimmte diastolische Spannung erhöht. Auf Grund dieser Befunde vermuten die Autoren, daß die herabgesetzte Verkürzungsgeschwindigkeit der hypertrophierten Trabekel möglicherweise erklärbar ist durch Veränderungen im Ablauf des aktiven Zustands oder durch eine

erhöhte Steifheit des Parallelelastischen Elements (PE) im 3-Elementen-Modell. Rückschlüsse aus der bei l_{max} bestimmten diastolischen Spannung auf die Steifheit des PE sind jedoch wegen der bereits weiter oben geschilderten Schwierigkeiten nur mit Einschränkungen zulässig.

Wenn sich auch die vorstehend genannten Autoren bezüglich einer Kontraktilitätsminderung bei Hypertrophiegraden von 30 % und mehr einig sind, so erfahren diese Untersuchungen wenigstens teilweise eine Einschränkung durch die Befunde von FISHER et al. (1971), die am hypertrophierten Katzenpapillarmuskel in situ nach Pulmonalstenose keine Unterschiede hinsichtlich der bei l_{max} gemessenen isometrischen Spannung und der auf den Querschnitt bezogenen maximalen Kraftanstiegsgeschwindigkeit fanden. KERR et al. (1961) stellten sogar bei Hypertrophiegraden zwischen 8 % und 80 % am Rattentrabekel nach Aortenstenose noch eine signifikante Erhöhung der auf die Gewichtseinheit bezogenen entwickelten Kraft bei hypertrophierten Herzen gegenüber Kontrollen fest. Der Bezug der Kraft auf die Einheit des Trocken- oder Feuchtgewichts isolierter Wandtrabekel erscheint jedoch wenig geeignet, da hierbei kürzere Muskeln bei sonst gleicher Dicke größere Kräfte entwickeln würden als längere. Immerhin haben FISHER et al. (1971) in der bereits erwähnten Arbeit keine Beziehung zwischen entwickelter Kraft und Muskellänge nachweisen können, dagegen eine signifikante inverse Korrelation zwischen Muskeldicke bzw. Querschnitt und entwickelter Kraft in Übereinstimmung mit unseren eigenen Befunden und denen weiterer Autoren (BING et al. 1971, KELLY et al. 1960).

Auf Grund dieser Tatsache mögen die Befunde von KERR et al. (1961) bezüglich einer gesteigerten Leistungsfähigkeit bei fortgeschrittenen Graden einer Druckhypertrophie in ihrer Aussagekraft eingeschränkt erscheinen.

Andererseits errechneten KRAYENBÜHL et al. (1968) auch schon bei leichteren Graden einer Druckhypertrophie eine Linksverlagerung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung, dagegen TAYLOR et al. (1968) beim volumenbelasteten linken Ventrikel eine Zunahme der entwickelten isometrischen Spannung infolge Verlängerung der mechanischen Anstiegszeit bei weitgehender Konstanz von V_{max}.

Zumindest auf Grund der bereits geschilderten umfassenden Untersuchungen von SPANN und Mitarbeiter (1967), die sich bei der Bewertung der myokardialen Leistungsfähigkeit nicht ausschließlich auf die Bestimmung von V_{max} stützten, erscheint uns eine Leistungsminderung des chronisch hypertrophierten Myokards bei fortgeschrittenen Stadien einer Druckhypertrophie, besonders wenn schon klinische Stauungszeichen vorliegen, am Streifenpräparat als erwiesen.

Die Frage nach den mechanischen Veränderungen in der Initialphase des Hypertrophievorganges schien uns zur Klärung der Beziehung zwischen Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz besonders wichtig.

Als geeignetes Beispiel zur Beantwortung dieser Frage bot sich die Trainingshypertrophie an, die als milde Variante einer Volumenhypertrophie gelten kann, bei der es durch die trainingsbedingte Leistungssteigerung zu einer Vermehrung der Herzmuskelmasse gekommen ist.

Die Trainingshypertrophie unterscheidet sich von allen anderen Formen krankhafter Herzhypertrophie, wo der Herzmuskel dauernd über das normale Maß hinaus belastet ist (z.B. Klappeninsuffizienz mit gesteigerter Volumenbelastung, Klappenstenose mit vermehrter Druckbelastung), dadurch, daß die die Hypertrophie bewirkenden Faktoren nur intermittierend wirksam sind.

Die chronische Mehrbelastung des Herzmuskels im Training stellt somit die mildeste Form einer chronischen Überbe-

lastung dar. Damit entspricht die Trainingshypertrophie einer Stufe der Herzhypertrophie, die von den progressiven krankhaften Hypertrophieformen weit überschritten wird.

Arbeiten, die sich mit den Einflüssen einer trainingsbedingten Herzhypertrophie auf die myokardiale Leistungsfähigkeit befassen, sind überraschend selten.

So sind unsere Befunde aus Messungen an Wandtrabekeln des Rattenventrikelmyokards nach mehrwöchigem Schwimmtraining bei leichter Gewichtszunahme des Herzens (9 % - 13 %) mit den schon früher von WHITEHORN et al. (1956) am gleichen Präparat unter vergleichbaren Bedingungen gewonnenen Befunden vereinbar. Diese Autoren fanden unveränderte passive Längen-Spannungs-Beziehungen bei gleichzeitigem Anstieg der entwickelten Spannung trainierter Tiere gegenüber Kontrollen bei gegebener diastolischer Ausgangslänge, was einen Hinweis auf die gesteigerte Arbeitskapazität trainierter Herzen gibt.

Nach späteren Befunden aus der gleichen Arbeitsgruppe (GRIMM et al. 1963) wurden jedoch an Rattentrabekeln nach mehrwöchigem Lauftraining (20 % Hypertrophie nach der Relation Herzgewicht / Körpergewicht) und Aortenstenose (40 % Hypertrophie HG/KG) keine Veränderungen der passiven Längen-Spannungs-Beziehung und im Unterschied zu früheren Befunden und unseren eigenen auch keine Veränderung der entwickelten Spannung festgestellt. Hierbei wurde allerdings sowohl die diastolische als auch die systolische Kraft auf das Feuchtgewicht des Trabekels bezogen, was wegen der schon geschilderten Einwände keine geeigneten Rückschlüsse erlaubt.

Überdies wird aus unseren Untersuchungen deutlich, daß eine Bewertung der myokardialen Leistungsfähigkeit auf der Grundlage einzelner Mechanogrammgrößen bzw. sogenannter "Kontraktilitätsindizes" zu richtungsmäßigen Unterschieden führen kann. Zur Veranschaulichung dieser Problematik seien daher nochmals die wichtigsten Befunde aus den vorliegenden Untersuchungen angeführt.

Während sich bezüglich der bei l_{max} bestimmten diastolischen Spannung zwischen Kontrollen und trainierten Tieren keine signifikanten Unterschiede ergaben, lagen auf allen Dehnungsstufen die Werte für die Kraft am Wendepunkt (K_W) bzw. am Gipfel (K_G) des isometrischen Mechanogramms bei trainierten Tieren höher. Eine Minderung der Arbeitskapazität läßt sich daher mit Sicherheit ausschließen. Im Gegenteil sprechen unsere Befunde, unter den zu machenden Einschränkungen bezüglich der Bestimmung von l_{max} bzw. der dort bestimmten diastolischen Spannung, für eine Steigerung der myokardialen Leistungsfähigkeit des trainierten Myokards.

So wiesen die bei l_{max} bestimmten Absolut- und querschnittsbezogenen Werte für die Wendepunktskraft (K_W), die Gipfelkraft (K_G) in die gleiche Richtung, desgleichen die maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit (dK/dt_{max}), wobei alle genannten Größen bei den trainierten Tieren höher ausfielen.

Die verlängerte Wendepunktszeit dagegen soll nach weitverbreiterter Auffassung für eine Kontraktilitätsminderung sprechen. Gleichfalls eine Kontraktilitätsminderung wäre aus dem Verhalten der sogenannten "Kontraktilitätsindizes"

$\left(\frac{dK/dt_{max}}{K_W}\right.$ bzw. $\left.\frac{dK/dt_{max}}{K_G}\right)$ abzulesen, die bei den trainierten Tieren niedriger lagen, während die nach dem Maxwell-Modell berechnete Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung unter den bereits geschilderten Vorbehalten durch eine Verlagerung zu höheren Geschwindigkeiten bei trainierten Tieren eine Kontraktilitätssteigerung anzeigte.

Aus der Formanalyse des isometrischen Mechanogramms und seiner 1. Ableitung ließen sich diese scheinbaren Widersprüche klären.

Demnach war die maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit bei trainierten Tieren vergleichsweise geringfügig erhöht, wurde jedoch über längere Zeit beibehalten, was im 1. Differential-

quotienten in einer leichten Erhöhung bei gleichzeitiger Verbreiterung seines Gipfels zum Ausdruck kam. Am isometrischen Mechanogramm manifestierten sich diese Veränderungen annähernd in einer Wendegeraden mit erheblichem Anstieg der Gipfelkraft (K_G) bei sonst unveränderter mechanischer Anstiegszeit (T_G). Aus der längeren Dauer der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit erklärt sich die verlängerte Wendepunktszeit (T_W) trainierter Tiere, ohne daß daraus auf eine Kontraktilitätsminderung geschlossen werden darf.

Ebenso wird verständlich, daß die sogenannten "Kontraktilitätsindizes" unter diesen Verhältnissen zu richtungsmäßig falschen Aussagen hinsichtlich der tatsächlichen Leistungsfähigkeit des trainierten Myokards führen müssen, da durch einfache Quotientenbildung aus punktuellen Größen des Mechanogramms die entscheidenden Veränderungen im formalen Ablauf des isometrischen Mechanogramms nach länger dauerndem Schwimmtraining nicht erfaßbar sind.

Die Anwendbarkeit des Index $\frac{dK/dt_{max}}{K_W}$ als Kontraktilitätsparameter war ohnehin durch frühere Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe (KELLER et al. 1970, GÜLCH und JACOB 1971, JACOB und GÜLCH 1972) schon hinreichend eingeschränkt worden, in denen sich nachweisen ließ, daß eine Vordehnungsunabhängigkeit als Voraussetzung seiner Aussagekraft in strengem Sinne nur für mittlere Dehnungsstufen gegeben war. Vor allem zeigte sich jedoch unter den Bedingungen einer Barbituratinsuffizienz ein richtungsmäßig falsches Verhalten.

Durch die vorliegenden Untersuchungen wird die Anwendbarkeit dieses von VERAGUT und KRAYENBÜHL (1965) empfohlenen und seither weltweit angewandten Index als Kontraktilitätsparameter wegen der experimentell nachgewiesenen Widersprüche auch am Beispiel der Trainingshypertrophie und unter Hypoxie weiter eingeschränkt. Desgleichen erwies sich die Wendepunktszeit (T_W), wie aus der Formanalyse hervorging, als Kontraktilitätsparameter ungeeignet.

Aus den vorliegenden Untersuchungen am trainingshypertrophierten Myokard erscheint eine Bewertung der myokardialen Leistungsfähigkeit am Streifenpräparat auf der Basis folgender Kriterien geeignet.

1. Distanz der Minima-Maxima-Kurven im Längen-Spannungs-Diagramm.
2. Vergleich weiterer Mechanogrammgrößen (dK/dt_{max}, K_W, K_G) bei definierbarer diastolischer Ausgangslänge (z.B. l_{max}) unter Berücksichtigung des Gesamtkurvenverlaufs.
3. Die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung mit Vorbehalten für V_{max}.

Um die Eigenschaften der Präparate bei steigenden Frequenzen zu testen und dem Einwand zu begegnen, daß unsere Untersuchungsfrequenz von 0,1 Hz keine geeigneten Rückschlüsse bezüglich der myokardialen Leistungsfähigkeit auf die tatsächlichen Verhältnisse gestattet, haben wir das Verhalten des Rattenmyokards auch unter der Belastung höherer Reizfrequenzen untersucht. Mit Ausnahme eines etwas stärkeren Abfalls der maximalen Kraftanstiegsgeschwindigkeit trainierter Ratten bei 1,0 Hz ergaben sich bei den übrigen Frequenzen für Gipfelkraft und Kraftanstiegsgeschwindigkeit keine signifikanten Unterschiede.

Auf Grund der Vorversuche und in Anlehnung an die Befunde von KELLY et al. (1960) wählten wir die Frequenz bei den übrigen Untersuchungen deswegen so niedrig, weil sich anders eine Konstanz der Mechanogrammgrößen über die Versuchsdauer von 4 bis 5 Stunden nicht aufrechterhalten ließ.

Daraus wird geschlossen, daß das trainingshypertrophierte Myokard gegenüber der Belastung steigender Frequenzen keine Anzeichen einer Leistungsminderung zeigt, wie sie sich aus den bereits von SPANN et al. (1967) geschilderten Befunden am hypertrophierten Katzenpapillarmuskel für fortgeschrit-

tene Stadien einer Druckhypertrophie ergab.

Bemerkenswert erscheint uns die Kraft-Frequenz-Charakteristik des Rattenventrikelmyokards, die im Vergleich zum Katzenmyokard zu niedrigeren Frequenzen verschoben ist. Wir untersuchten Frequenzen zwischen 0,1 und 5,0 Hz und fanden die tiefsten Werte bei etwa 1,0 Hz.

Dies stimmt nicht überein mit den an Streifenpräparaten des Vorhof- bzw. Ventrikelmyokards von Ratten beschriebenen Befunden von HOLLANDER et al. (1955), sowie HOFFMAN et al. (1959), die bis zu 5 Hz keinen Anstieg der Kraft beobachteten. Andererseits fand MEIJLER (1962) für die isotonische Kontraktion am isolierten Rattenherzen eine unseren Befunden gleichende Frequenzabhängigkeit mit einem Optimum bei Frequenzen kleiner als 0,5 Hz und bei 6,0 Hz.

Diese Unterschiede sind weitgehend aus dem abweichenden experimentellen Vorgehen zu erklären; so nahmen z.B. HOFFMAN et al. (1959) ihre Messungen erst 10 Minuten nach Frequenzwechsel vor und schalteten dann sogleich auf die nächst höhere Frequenz um. Schon lange vor diesem Zeitpunkt beobachteten wir stets einen wohl weitgehend durch unzureichende Sauerstoffversorgung des Präparats bei höheren Frequenzen bedingten Amplitudenabfall, so daß wir die Messungen vornahmen, wenn sich nach Frequenzwechsel kurzfristig ein neuer Gleichgewichtszustand eingestellt hatte. Zudem hatten wir vor jedem Frequenzwechsel auf die Ausgangsfrequenz von 0,1 Hz zurückgeschaltet, damit sich das Präparat wieder erholen konnte.

Da eine Hypoxie der verdickten Herzmuskelfaser im hypertrophierten Myokard bei der Diskussion über die Beziehung zwischen Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz immer wieder in Betracht gezogen wird, stellten wir uns die Frage, inwiefern leichte Grade einer physiologischen Trainingshypertrophie das mechanische Verhalten des Herzens gegenüber einem länger andauernden Sauerstoffmangel beeinflussen.

In Übereinstimmung mit Befunden, die BING et al. (1971) am gleichen Präparat bei leichten Graden einer Druckhypertrophie erhoben, fanden wir auch am geringgradig trainingshypertrophierten Myokard hinsichtlich des Zeitverlaufs der Gipfelkraft unter 1-stündiger Hypoxie zwischen trainierten Tieren und Kontrollen keine Unterschiede.

Dagegen ermittelten erst jüngst SCHEUER und Mitarbeiter (1972) unter Hypoxie eine gesteigerte "pumping capacity" isolierter Rattenherzen nach Schwimmtraining. Die Herzen trainierter Ratten entwickelten den gleichen systolischen Spitzendruck von einem niedrigeren enddiastolischen Druck aus, was einer Vergrößerung der Distanz der Minima-Maxima-Kurven im Längen-Spannungs-Diagramm gleichkommt.

Aus unseren eigenen Befunden ist zu folgern, daß leichte Grade einer physiologischen Trainingshypertrophie die Toleranz des Myokards gegenüber Hypoxie nicht ändern. Weitergehende Schlüsse auf eventuelle trainingsbedingte Änderungen des Myokardstoffwechsels sind jedoch nicht möglich.

Die nach der allgemein verbreiteten Methode (KERR et al. 1961, BING et al. 1971, SCHEUER et al. 1972) auch von uns vorgenommene Bestimmung der Hypoxietoleranz sollte jedoch den Ausgangspunkt für ein weiteres subtileres methodisches Vorgehen darstellen.

4.3. Schlußfolgerungen

Auf Grundlage der durchgeführten Untersuchungen sind folgende Schlußfolgerungen zu ziehen:

1. Eine Minderung der myokardialen Leistungsfähigkeit isolierter Wandtrabekel des Rattenventrikelmyokards nach einer durch mehrwöchiges Schwimmtraining erzeugten leichten Gewichtszunahme des Herzens kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Dies stimmt überein mit den erst nach Abschluß unserer experimentellen Arbeiten veröffentlichten Befunden von COOPER et al. (1973) aus Messungen am Katzenpapillarmuskel nach chronischer Volumenbelastung des rechten Ventrikels. Demnach gibt es Formen einer Herzvergrößerung, die nicht mit einer Minderung der myokardialen Leistungsfähigkeit einhergehen.

Eine mäßige Zunahme der Diffusionsstrecken von der Zellmembran zu den kontraktilen Proteinen kann daher nicht als dominierender Faktor für eine herabgesetzte myokardiale Leistungsfähigkeit gelten.

2. Unsere Befunde deuten eher auf eine Leistungssteigerung des trainingshypertrophierten Myokards hin.

3. Die Erfassung der Kontraktilität mit Hilfe einfacher punktueller Größen des Mechanogramms erscheint uns nicht nur fragwürdig, sondern ist wegen der experimentell nachgewiesenen Widersprüche nicht haltbar.

4. Die Behauptung einer Minderung der myokardialen Leistungsfähigkeit bei anderen Formen geringgradiger Hypertrophie ist zumindest insoweit in Frage zu stellen, als sie sich vorwiegend auf den sogenannten "Kontraktilitätsquotienten" am Wendepunkt und die Wendepunktszeit stützt.

   Darüberhinaus ist Skepsis gegenüber allen Versuchen angebracht, die vielfältigen Möglichkeiten einer Formveränderung des Mechanogramms durch punktuelles Erfassen willkürlicher Einzelgrößen zu simplifizieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach verbreiteter Auffassung ist eine Myokardhypertrophie mit einer Einschränkung der myokardialen Leistungsfähigkeit verbunden. Am Beispiel der Trainingshypertrophie als einer milden Variante der Volumenhypertrophie wurde die Frage untersucht, ob bereits im Anfangsstadium eines Hypertrophievorgangs eine Kontraktilitätsminderung festzustellen ist.

2. Ein mehrwöchiges Schwimmtraining führte bei einem Kollektiv junger Sprague-Dawley Ratten (n = 30) zu einer Gewichtszunahme des Herzens von durchschnittlich 9 % verglichen mit einem Kontrollkollektiv (n = 30) gleichen Alters. Die Relation Herzgewicht / Körpergewicht trainierter Tiere lag um 13,3 % über der von Kontrollen.

3. Die Messungen wurden an isolierten Wandtrabekeln des linken Ventrikels unter standardisierten Bedingungen durchgeführt.

4. Die diastolischen Längen-Spannungs-Beziehungen linearer Herzmuskelpräparate ließen bei trainierten Tieren und Kontrollen keine signifikanten Unterschiede erkennen.

5. Die aktive Spannungsentwicklung der Präparate von trainierten Tieren war auf allen Dehnungsstufen signifikant größer als die Kontrollwerte. Das gleiche gilt für die Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs.

6. Die Zeit bis zum Wendepunkt des Kraftanstiegs (T_W) war bei den Trainierten signifikant länger, wogegen sich hinsichtlich der Gipfelzeit (T_G) keine Unterschiede ergaben.

7. Die Werte für den sog. Kontraktilitätsindex $\frac{dK/dt_{max}}{K_W}$ waren bei trainierten Tieren signifikant niedriger als bei den Kontrollen, ebenso für den Index $\frac{dK/dt_{max}}{K_G}$.

Die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung, berechnet auf der Grundlage des Maxwell-Modells, dagegen war bei den trainierten Ratten geringfügig, jedoch signifikant in den Bereich höherer Geschwindigkeiten und Kräfte verlagert.

8. Die scheinbar widersprüchlichen Aussagen der für die Beurteilung der Kontraktilität relevanten Parameter ließen sich durch die Formanalyse des Mechanogramms klären. Eine Beurteilung der Kontraktilität des hypertrophierten Myokards mit Hilfe des verbreiteten Index $\frac{dK/dt_{max}}{K_W}$ ist nicht möglich. Das gleiche gilt für das hypoxisch geschädigte Myokard.

9. Bezüglich der Kraft-Frequenz-Beziehung und der Hypoxietoleranz ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Präparaten trainierter Tiere und der Kontrollgruppe.

10. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß innerhalb der Grenzen des durch Training induzierten Wachstums eine Kontraktilitätsminderung nicht zum Wesen der Herzhypertrophie gehört. Körperliches Training führt nicht nur zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit des Herzens als Gesamtorgan, sondern auch zu einer mäßigen Steigerung der querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BEZNAK, M.: Cardiac output in rats during the development of cardiac hypertrophy.
Circ. Res. 6, 207-212 (1958)

2. BING, O.H.L., MATSUSHITA, S., FANBURG, B.L. and LEVINE, H.J.: Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertrophy.
Circ. Res. 28, 234-245 (1971)

3. BING, R.J.: Über den Stoffwechsel des intakten Herzens.
Referat.Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 27, 145-166 (1961)

4. BRETSCHNEIDER, H.J., BRÜDERL, E., FRANK, A. und HUSTEN, M.: Über die Energetik des normalen und hypertrophierten isolierten Säugetierherzens.
Pflüg. Arch. 254, 458-486 (1952)

5. COOPER, G., PUGA, F.J., ZUJHO, K.J.: Normal myocardial function and energetics in volume-overloaded hypertrophy in the cat.
Circ. Res. 32, 140-148 (1973)

6. EPPINGER, H.: Zur Pathologie der Kreislaufkorrelationen.
In: Hdb.d.normalen und pathologischen Physiologie 16/2, 1289-1412 (1931)

7. FISHER, V.J. and KAVALER, F.: Maximal force development by hypertrophied right ventricular papillary muscles remaining in situ.
In: ALPERT, N.R.: Cardiac Hypertrophy.
Academic Press, London, 371-385 (1971)

8. FLECKENSTEIN, A.: Stoffwechselprobleme bei der Myokard-Insuffizienz. Verh.dtsch.Ges.Path. 51, 15-30 (1967)

9. GEBHARDT, W. und REINDELL, H.: Tonus und Kontraktilität des Herzens. Dtsch.Med.Wschr. 89, 736-741 (1964)

10. GÜLCH, R. und JACOB, R.: Das isometrische Mechanogramm des Ventrikelmyokards: Mathematische Analyse seines Zeitverlaufs für den isolierten Katzenpapillarmuskel. Biophysik 8, 19-29 (1971)

11. GRIMM, A.F., KUBOTA, R. and WHITEHORN, W.V.: Properties of myocardium in cardiomegaly. Circ. Res. 12, 118-124 (1963)

12. HOFFMAN, B.F. and KELLY, J.J., jr.: Effects of rate and rhythm on contraction of rat papillary muscle. Am.J.Physiol. 197, 1199-1204 (1959)

13. HOLLANDER, P.B. and WEBB, J.L.: Cellular membrane potentials and contractility of normal rat atrium and the effects of temperature, tension and stimulus frequency. Circ. Res. 3, 604-612 (1955)

14. JACOB, R. und GÜLCH, R.: Kritische Bemerkungen zur Aussagekraft der "Kontraktilitätsindizes". Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 38, 241-246 (1972)

15. JACOB, R., GÜLCH, R., KISSLING, G. und RAFF, U.: Muskelphysiologische Grundlagen für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Ztschr.innere Med. 28, 1-11 (1973)

16. KAUFMANN, R.L., HOMBURGER, H. and WIRTH, H.: Disorder in excitation- contraction coupling of cardiac muscle from cats with experimentally produced right ventricular hypertrophy.
Circ. Res. 28, 346-357 (1971)

17. KELLER, W., GÜLCH, R. und JACOB, R.: Formanalyse der isometrischen Einzelzuckung des isolierten Katzenpapillarmuskels bei Änderung von Vordehnung und "Contractilität".
Pflüg. Arch. 319, R 21 (1970)

18. KELLY, J.J.jr. and HOFFMAN, B.F.: Mechanical activity of rat papillary muscle.
Am.J.Physiol. 199, I, 157-162 (1960)

19. KERR, A., Jr., WINTERBERGER, A.R. and GIAMBATTISTA, M.: Tension developed by papillary muscles from hypertrophied rat hearts.
Circ. Res. 9, 103-105 (1961)

20. KRAYENBÜHL, H.P., PEIRCE, E.C. and AGISHI, T.: Left ventricular dynamics in the dog under chronic pressure load from coarctation of the aorta.
Arch.Kreisl.Forsch. 56, 1-6 (1968)

21. LINZBACH, A.J.: Herzhypertrophie und kritisches Herzgewicht.
Klin.Wschr. 459-463 (1948)

22. MASON, D.T., SONNENBLICK, E.H., COVELL, J.W., ROSS, J., BRAUNWALD, E.: Assessment of myocardial contractility in man: relationship between the rate of pressure rise and developed pressure throughout isometric left ventricular contraction (abstr.).
Suppl. II, Circ. 35/36, 183 (1967)

23. MEERSON, F.Z. and PSHENNIKOVA, M.G.: Effect of hypertrophy on the contractile function of the heart. Bull.Eksp.Biol.Med. 59, 32-35 (1965)

24. MEIJLER, F.L.: Staircase, rest contraction, and potentation in the isolated rat heart. Am.J.Physiol. 202, 636-640 (1962)

25. PARMLEY, W.W., CHUCK, L. and SONNENBLICK, E.H.: Relation of V_{max} to different models of cardiac muscle. Circ. Res. 30, 34-43 (1972)

26. POLLACK, G.H.: Maximum velocity as an index of contractility in heart muscle. Circ. Res. 26, 111-127 (1970)

27. REICHEL, H.: Muskelphysiologie. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960)

28. SCHEUER, J. and STEZOSKI, S.W.: Effect of physical training on the mechanical and metabolic response of the rat heart to hypoxia. Circ. Res. 30, 418-429 (1972)

29. SIEGEL, J.H., SONNENBLICK, E.H.: Isometric time-tension relationships as an index of myocardial contractility. Circ. Res. 12, 597-610 (1963)

30. SONNENBLICK, E.H.: Force-velocity-relationship in mammalian heartmuscle. Am.J.Physiol. 202, 931-939 (1962)

31. SPANN, J.F.Jr., BUCCINO, R.A., SONNENBLICK, E.H. and BRAUNWALD, E.: Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. Circ. Res. 21, 341-354 (1967)

32. TAYLOR, R.R., COVELL, J.W. and ROSS, R.: Left ventricular function in experimental aorto-caval fistula with circulatory congestion and fluid retention.
J.Clin.Invest. 47, 1333-1342 (1968)

33. ULLRICK, W.C. and WHITEHORN, W.V.: A muscle column praparation from the rat's left ventricle.
Circ. Res. 4, 499-501 (1956)

34. VERAGUT, U.P. and KRAYENBÜHL, H.:.: Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed-chest dog.
Cardiologia 47, 96-112 (1965)

35. WHITEHORN, W.V. and GRIMMENGA, A.A.: Effects of exercise on properties of the myocardium. (abstr.).
J.Lab.and Clin.Med. 48, 959 (1956)

Herrn Professor Dr. Jacob möchte ich an dieser Stelle danken für die Überlassung des Themas, sowie für die Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Ferner gilt mein Dank Herrn Dipl.Phys. Gülch und Herrn Dr. Steil, sowie allen Mitarbeitern, die mich dabei mit Rat und Tat unterstützten.

Lebenslauf

Am 23.August 1943 wurde ich, Dieter Goltz, als Sohn des Bauunternehmers Julius Goltz und seiner Ehefrau Frieda, geb. Wolpert, in Zabienice Krs. Lodz/Polen geboren. 1945 Übersiedlung in die DDR, 1953 in die BDR.

Von 1955 bis 1964 besuchte ich das humanistische Gymnasium in Eßlingen a.N.

Nach einem einjährigen Grundwehrdienst nahm ich 1965 an der Universität Tübingen das Medizinstudium auf, wo ich 1966 das Vorphysikum, 1968 das Physikum und am 27.Juli 1971 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Vom September 1971 bis September 1972 war ich am Physiologischen Institut Tübingen als Medizinalassistent tätig. Die weitere Ausbildung als Medizinalassistent setzte ich am Kreiskrankenhaus Wolfratshausen und am Diakoniekrankenhaus Schwäbisch Hall fort, wo ich seit Juni 1973 als Assistenzarzt tätig bin.

Druck: Polyfoto - Dr. Vogt KG
7000 Stuttgart 1, Forststr. 58
Telefon (0711) 61 06 41 / 42

Druck: Polyfoto - Dr. Vogt KG
7000 Stuttgart 1, Forststr. 58
Telefon (0711) 61 06 41 / 42